

Державна установа «Інститут урології Національної
академії медичних наук України»

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Данилець Ростислав Олегович

УДК 616.65-006.6-072.1-089

ДИСЕРТАЦІЯ

РОЗРОБКА РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ ТА МАЛОІНВАЗИВНОГО ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

14.01.06 – урологія

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Р.О. Данилець

Науковий консультант: Григоренко В'ячеслав Миколайович, доктор
медичних наук

Київ-2021

АНОТАЦІЯ

Данилець Р.О. Розробка ранньої діагностики та малоінвазивного хірургічного лікування хворих на рак передміхурової залози. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.06 «Урологія» – ДУ «Інститут урології НАМН України». Київ, 2020.

Дисертація присвячена вирішенню важливої для урології проблеми: покращення якості діагностики та лікування хворих на рак передміхурової залози за допомогою створення панелей із нових та відомих біомаркерів для скринінг-діагностики, верифікації та характеру онкотрансформації, призначених як для перспективного використання, так й адаптованих до реальних умов, основою яких стали теоретично визначені критичні величини тестів з обґрунтованою їх прогностичною властивістю, а також шляхом удосконалення ендоскопічної радикальної простатектомії.

Особливістю роботи стало те, що актуальність напряму дослідження обумовлена не тільки на основі визначенням його урологічною спільнотою, про свідчить масивний пласт публікацій інформаційних ресурсів. З метою об'єктивізації нагальної потреби в покращенні діагностики РПЗ, особливо на ранніх стадіях, було проведено спеціальне епідеміологічне дослідження по виявленню особливостей захворюваності, поширеності патології в Україні в регіональному аспекті із аналізом результативності основних показників надання таким хворим спеціалізованої допомоги.

Таким чином, робота складалась із двох частин – клінічної та епідеміологічної, що взаємопов'язані і доповнювали одна одну. Виконувалась вона в ДУ «Інститут урології НАМН України», для вирішення окремих програмних питань дослідження залучались на договірній основі

співробітники Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Основна, клінічна, частина дисертації ґрунтується на результатах комплексного обстеження 279 чоловіків у віці 54 – 84 років (середній вік $64,2 \pm 41$ роки), які згідно задач розподілялись на дві групи. Зокрема, дані аналізу традиційних та спеціальних методів дослідження 246 осіб використані для опрацювання властивостей біомаркерів, як відомих та поширених в клінічній практиці, так й обмежених в застосуванні. За їх оцінкою у 107 виявлено РПЗ (45 агресивної та 62 неагресивної форм), у 71 – ДГПЗ та 68 – були умовно здоровими. До того ж, хворі на РПЗ стали основою для удосконалення ендоскопічної радикальної простатектомії з оцінкою її функціональних наслідків. Біоматеріал 33 хворих на РПЗ із 279 призначався для вивчення нових генетичних біомаркерів. Первинними документами другої, епідеміологічної, частини були матеріали офіційної статистики (ФФ. №47-здоров, 7, 35) за 15 років, дані яких аналізувались в порівнянні за трьома п'ятирічками (2004 – 2008рр, 2009 – 2013 рр., 2014 – 2018 рр.). За таких умов забезпечувалась обґрунтованість виявленої динаміки процесів, що вивчались, та їх інтенсивність. Примітним є регіональний підхід, завдяки якому обумовлювалась наступність позитивних змін з огляду на цілеспрямовану розробку клініко-організаційних заходів за результатами дослідження із врахуванням місцевих особливостей.

Дослідженням передбачено широкий спектр як загально-клінічних, так й спеціальних методів, а саме: патоморфологічний, імуноферментний, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, генетичний, біоінформативний, молекулярно-біологічний, епідеміологічний, статистичний; задіяні бібліосемантичний, аналітико-синтетичний, порівняльний, кореляційний, математичний аналізи.

На першому етапі виконання роботи було встановлено зростання захворюваності та поширеності РПЗ в Україні, з кожним 5-ти річчям інтенсивність першої збільшується (на 17,3%, 25,8% та 41,6%), тоді як поширеність уповільнюється (на 32,2%, 28,5% та -1,6%) в результаті у 2018 р.

показники становили – 47,3 та 214,4 на 100 тис. чоловічого населення відповідно. Суттєва їх варіабельність, особливо поширеності (28,7%, 31,1%, 35,1% проти 23,8%, 28,3%, 29,8% захворюваності), свідчить про залежність її від організації та якості спеціалізованої допомоги. За інтегральною оцінкою трендової динаміки обох показників об'єктивізована стратифікація областей за дуже високим (Херсонська), високим (Миколаївська, Вінницька та м. Київ), середнім рівнем (Волинська, Одеська, Харківська) та відносно благополучних (Житомирська, Закарпатська, Луганська, Рівненська, Сумська). Звертає на себе увагу виявлена негативна динаміка показників надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ у вигляді збільшення на 22,2% за останні 5 років випадків діагностики на IV стадії до 22,49% із зменшенням їх в I – II – з 44,5% до 42,6% у 2018 р., приростом померлих до року з часу встановлення діагнозу (з 11,9% до 17,13%), зростанням смертності з 17,7 до 21,34 на 100 тис. чол. нас. на тлі зменшення на 16,2% хворих, виявлених при профоглядах (до 21,2%); більшої кількості хворих, які щорічно отримують спеціальне лікування на 22,1% (до 9542 осіб) та хірургічного його виду на 4,0% (до 1447 чол.).

Таким чином, були системно представлені сучасні проблемні питання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ, а доведений причинно-наслідковий зв'язок між її організацією (строки, стадії виявлення патології) та результатами надання обґрунтовує необхідність розробки, удосконалення скринінгових програм, як складової системного підходу по забезпеченню ранньої діагностики із своєчасним раціональним лікуванням.

За результатами клінічної частини роботи, передусім, обґрунтована недосконалість існуючого діагностичного обсягу обстеження щодо ймовірності розвитку, раннього виявлення та диференціації онкопроцесу і на основі системної оцінки діагностичної властивості кожного із показників об'єктивізована необхідність розширення комплексу похідними від зПСА формами (вПСА, % вПСА, [-2]проПСА, % [-2]проПСА та індекс здоров'я простати).

За спеціальним дослідженням отримано підтвердження наявності експресії гену PROSTATE CANCER ANTIGEN (PCA3) в тканині передміхурової залози та постмасажній сечі і виявлено, що при розвитку канцерогенезу вона посилюється в 100 разів (до 3531×10^5 копій РНК^{PCA 3}/мкг загальної РНК), тоді як при доброякісній гіперплазії удвічі до унормованих величин. Простежена також пряма її залежність від агресивності онкопроцесу, кількості осередків злоякісної трансформації, об'єму пухлини та незалежність від інвазії. Разом з тим, експресія гену KL3 зменшується в ракових клітинах і пригнічується із агресивністю.

В ході виконання роботи доведено, що із збільшенням значень зПСА, вПСА, [-2]проПСА, індексу здоров'я простати в крові та PCA3, цинку і саркозину в постмасажній сечі зростає їх специфічність при зменшенні чутливості, тоді як % вПСА в крові та цитрату, кислої фосфатази, сперміну, міоїнозиту в сечі притаманний зворотній характер їхнього співвідношення; об'єктивізований розподіл біомаркерів крові та простатичної сечі за ймовірністю діагностики РПЗ: Індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА та PCA3 > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозину > спермін > міоїнозитол відповідно. Встановлені також критичні межі значень кожного із 14 вивчених біомаркерів крові та постмасажної сечі, широко застосовних і обмежених дотепер на практиці, по визначенню РПЗ: для зПСА – 4 нг/мл, вПСА – 1 нг/мл, % ПСА – 25%, [-2]проПСА – 30 нг/мл, %[-2]проПСА – 2,5%, ІЗ – 43 у.о., ПСАГ – 0,2 мг/млхсм³; ПСА 3 – 33,4 у.о., цитрату – 128 М, цинку – 5,5 М, міоїнозиту – 24М, саркозину – 13 мкМ, сперміну – 73М, кислої фосфатази – 9 моль/л. Надалі, за критеріями індексів позитивного, негативного прогнозів, діагностичної точності, чутливості та специфічності, об'єктивізовано доведена оптимальна прогностична властивість кожного, а за порівняльним аналізом виявлено, що найбільша діагностична точність серед біомаркерів крові притаманна індексу здоров'я простати (82%), %[-2]проПСА (78%) та [-2]проПСА (74%) та кислій фосфатазі (92%), цинку (91%), цитрату (90%) серед біомаркерів постмасажної сечі.

Відповідно до результатів спеціальних генетичних досліджень доведена перспективність методу *NotI*-мікрочипів щодо визначення потенціальних генів – супресорів росту пухлин простати. За ним обрано 16 маркерів для виявлення таких випадків з подальшою диференціацією їх процесу. Отримані дані склали основу запропонованим трьом перспективним панелям різних за складом генів/локусів та вектором дій: для виявлення пухлин передміхурової залози (*BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL (RBSP3)*, *FGF12*); для диференційної діагностики РПЗ та ДГПЗ (*CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY*, *ALDH1L1*, *MAP4*); для визначення агресивності онкопроцесу (*LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1*).

Крім того, виходячи із можливих умов сьогодення визначена і статистично підтверджена реальна ідентифікація РПЗ при об'єктивізовано визначеному мінімізованому значенні в крові та постмасажній сечі вмісту кожного із 14 біомаркерів, що за оцінкою властивостей, презентуються як уніваріабельні моделі. Використання їх дозволяє, при нагоді, замінити два тести. Обґрунтовано і запропоновано також логістичну модель із двох нових біомаркерів (РСА3 та індексу здоров'я простати), що суттєво (на 31%) перевищує прогностичну можливість традиційної панелі (зПСА, % вПСА, ПСАГ).

З метою покращення функціональних результатів ендоскопічної радикальної простатектомії в плані зменшення ранніх післяопераційних ускладнень переважно у вигляді нетримання сечі та запобігання прогресування захворювання у хворих на РПЗ із великим об'ємом органа (більше 80 см³), що досить часто обумовлено доброякісною гіперплазією, як поєднаної патології, запропоновано модифікований метод формування уретероцистоанастомозу. Особливістю її стало застосування технічних прийомів для ліквідації діастазу між шийкою сечового міхура та мембранозним відділом уретри після видалення залози, а також принципу перехідного слінгу формування контентного уретровезікального анастомозу (УВА). Для комплексної оцінки результатів використана інтегральна

комбінація ефективності (IKE) за спрощеною класифікацією SCP (survival, continence, potency), що відповідає умовам даного дослідження. Останнім контрольним терміном її проведення обрано 12 міс., що відповідає періоду реабілітації та адаптації після оперативного втручання. За результатами порівняльного аналізу випадків стандартної та запропонованої модифікації виконання УВА, доведені переваги останнього. Вони проявилися, передусім, значним покращенням відновлення континенції в ранні терміни (на 3 добу 23,8% проти 16,6%, через 1міс. 42,1% проти 36,3%, через 3 міс. 84,6% проти 66,6% відповідно). На момент контрольної точки у всіх хворих, якими проведена модифікована операція досягнуто функціональний ефект – утримання сечі, тоді як при стандартній – у 87,5%. Крім того, у жодному випадку не виявлено біохімічного рецидиву ($PSA < 0,2$ нг/мл). Таким чином, доведена успішність запропонованого способу як щодо функціональних результатів, так й перебігу онкологічного процесу.

Ключові слова: рак передміхурової залози, рання діагностика, біомаркери в крові, постмасажній сечі, генетичні, уніварабельні, мільтиварабельні моделі, порогові величини біомаркерів, точність, специфічність, чутливість, прогностичні властивості, ендоскопічна радикальна простатектомія, ускладнення, уретровезікальний анастомоз.

ANNOTATION

Danilets R.O. Development of early diagnosis and minimally invasive surgical treatment of patients with prostate cancer. – Qualifying scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for a Doctor of Medical Sciences degree in specialty 14.01.06 – Urology - SI "Institute of Urology National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to solving an important problem for urology: improving the quality of diagnosis and treatment of prostate cancer (PC) in patients by creating panels of new and known biomarkers for screening, verification and nature of oncotransformation, designed for both long-term use and adapted to real conditions, which were based on theoretically determined critical values of tests with their substantiated prognostic property, as well as by improving endoscopic radical prostatectomy.

The peculiarity of the work was that the relevance of the research direction is due not only to the definition of its urological community, as evidenced by the massive layer of publications of information resources. In order to objectify the urgent need to improve the diagnosis of PC, especially in the early stages, a special epidemiological study was conducted to identify the incidence, prevalence of pathology in Ukraine in the regional aspect with analysis of the effectiveness of key indicators in such patients.

Thus, the work consisted of two parts - clinical and epidemiological, which are interrelated and complementary. It was performed at the Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, besides employees of the Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine and the National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine were involved on a contractual basis.

The main, clinical, part of the dissertation is based on the results of a comprehensive examination of 279 men aged 54 - 84 years (mean age 64.2 ± 41 years), who according to the tasks were divided into two groups. In particular, the data from the analysis of traditional and special research methods of 246 people were used to study the properties of biomarkers, both known and common in clinical practice, and limited in application. According to their assessment, PC (45 aggressive and 62 non-aggressive forms) were detected in 107 cases, BPH was detected in 71 cases and 68 were relatively healthy. In addition, patients with PC became the basis for the improvement of endoscopic radical prostatectomy with assessment of its functional consequences. Biomaterial of 33 patients with PC out of 279 was intended for the study of new genetic biomarkers. The primary documents of the second, epidemiological, part were the materials of official statistics (FF. №47-healthy, 7, 35) for 15 years, the data of which were analyzed in comparison with three five-year plans (2004 - 2008, 2009 - 2013, 2014 - 2018). Under such conditions, the validity of the revealed dynamics of the studied processes and their intensity were ensured. The regional approach is noteworthy, due to which the continuity of positive changes was conditioned in view of the purposeful development of clinical and organizational measures based on the results of the study, taking into account local peculiarities.

The study provides a wide range of both general clinical and special methods, namely: pathomorphological, enzyme-linked immunosorbent assay, quantitative polymerase chain reaction, genetic, bioinformative, molecular biological, epidemiological, statistical; bibliosemantic, analytical-synthetic, comparative, correlating, mathematical analyzes are involved.

At the first stage of the work, an increase in the incidence and prevalence of PC in Ukraine was found, with each 5-years the intensity of the first increases (by 17.3%, 25.8% and 41.6%), while the prevalence slows down (by 32, 2%, 28.5% and -1.6%), as a result in 2018 the figures were - 47.3 and 214.4 per 100 thousand male population, respectively. Their significant variability, especially prevalence (28.7%, 31.1%, 35.1% vs. 23.8%, 28.3%, 29.8% incidence), indicates its

dependence on the organization and quality of the specialized care. According to the integrated assessment of trend dynamics of both indicators, the stratification of oblasts by very high (Kherson), high (Mykolayiv, Vinnytsia and Kyiv), medium levels (Volyn, Odesa, Kharkiv) and relatively prosperous (Zhytomyr, Zakarpattia, Luhansk, Rivne, Sumy) was objectified. The was revealed negative dynamics of indicators of rendering the specialized care to patients with PC in the form of increase by 22,2% during the last 5 years of cases of diagnostics at the IV stage to 22,49% with their decrease in I - II - from 44,5% to 42.6% in 2018, an increase in deaths up to a year from the time of diagnosis (from 11.9% to 17.13%), an increase in mortality from 17.7 to 21.34 per 100 thousand people against the background of a decrease of 16.2% of patients detected during professional examinations (up to 21.2%); more patients who receive special treatment annually by 22.1% (up to 9542 people) and its surgical type by 4.0% (up to 1447 people).

Thus, modern problematic issues of specialized care for patients with PC were systematically presented, and was proven causal relationship between its organization (timing, stages of detection of pathology) and the results of the provision justifies the need to develop and improve screening programs as part of a systematic approach to early diagnosis with timely rational treatment.

According to the results of the clinical part of the work, first of all, the imperfection of the existing diagnostic scope of examination on the probability of development, early detection and differentiation of oncoprocess were proved, and, based on a systematic assessment of the diagnostic properties of each indicator, was objectified the need to expand the complex by derivatives from total PSA by forms (fPSA, % fPSA, [-2]proPSA, % [-2]pro PSA and prostate health index).

A special study confirmed the expression of the PROSTATE CANCER ANTIGEN (PCA3) in prostate tissue and post-massage urine and found that with the development of carcinogenesis it is amplified 100 times (up to 3531×10^5 copies of RNK^{PSA 3} / μg total RNK), while with benign hyperplasia twice to normalized values. There is also a direct dependence on the aggressiveness of the cancer process, the number of foci of malignant transformation, tumor volume and

independence from invasion. However, KL3 gene expression decreases in cancer cells and is suppressed with aggression.

In the course of the work it was proved that with increasing values of total PSA, fPSA, [-2] proPSA, prostate health index and PCA3, zinc and sarcosine in post-massage urine, their specificity increases with decreasing sensitivity, while % bPSA in blood and citrate, acid phosphatase, spermine, myoinositol in the urine is characterized by the inverse nature of their ratio; objectified distribution of biomarkers of blood and prostatic urine by probability of diagnosis of PC: Prostate health index (PHI) > % [- 2] proPSA > [-2] proPSA > % free PSA > total PSA > density PSA > free `PSA and PCA3 > acid phosphatase > citrate > zinc > sarcosine > spermine > myoinositol, respectively. The critical limits of values of each of the 14 studied biomarkers of blood and post-massage urine, widely applicable and limited so far in practice, according to the definition of prostate cancer: for total PSA - 4 ng / ml, total PSA - 1 ng / ml, % PSA - 25%, [- 2] proPSA - 30 ng / ml, % [- 2] proPSA - 2.5%, PHI - 43 USD, density PSAG - 0.2 mg / mlhsm3; PSA 3- 33.4, citrate - 128 M, zinc - 5.5 M, myoinositol - 24M, sarcosine - 13 µm, spermine - 73M, acid phosphatase - 9 mol / l. Further, according to the criteria of indices of positive, negative prognosis, diagnostic accuracy, sensitivity and specificity, the proven optimal prognostic property of each was objectified, and the comparative analysis revealed that the highest diagnostic accuracy among blood biomarkers is inherent in prostate health index (82%), % [- 2] proPSA (78%) and [-2] proPSA (74%) and acid phosphatase (92%), zinc (91%), citrate (90%) among biomarkers of post-massage urine.

According to the results of special genetic studies, the prospects of the NotI-microchips method for determining potential genes - suppressors of prostate tumor growth have been proved. According to him, 16 markers were selected to identify such cases with further differentiation of their process. The obtained data formed the basis of the proposed three promising panels of different genes / loci and vector of action: for the detection of prostate tumors (*BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL (RBSP3)*, *FGF12*); for differential diagnosis of PC and BPH (*CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY*, *ALDH1L1*, *MAP4*); to determine the

aggressiveness of the cancer process (*LOC440944 / SETD5, VHL, CLCN2, OSBPL10 / ZNF860 and LMCD1*).

In addition, based on current conditions, the real identification of PC is determined and statistically confirmed at an objectified minimum value in blood and post-massage urine of each of the 14 biomarkers, which, according to the properties, are presented as univariate models. Using them allows, if necessary, to replace two tests. A logistic model of two new biomarkers (PCA3 and prostate health index) was also substantiated and proposed, which significantly (by 31%) exceeds the prognostic capacity of the traditional panel (total SA, % free PSA, density PSA).

In order to improve the functional results of endoscopic radical prostatectomy in terms of reducing early postoperative complications, mainly in the form of urinary incontinence and preventing disease progression in patients with large prostate cancer (more than 80 cm³), which is often due to benign hyperplasia as a combined pathology, a modified method of forming ureterocystoanastosis is proposed. Its peculiarity was the use of techniques to eliminate diastasis between the bladder neck and the membranous urethra after the ablation of the gland, as well as the principle of transient sling formation of content urethrovesical anastomosis (UVA). An integrated combination of efficacy (ICE) according to the simplified classification of survival continence potency (SCP), which corresponds to the conditions of this study, was used for a comprehensive assessment of the results. The last control period was 12 months, which corresponds to the period of rehabilitation and adaptation after surgery. According to the results of comparative analysis of cases of standard and proposed modification of UVA performance, the advantages of the latter are proved. They were manifested, first of all, by a significant improvement in the recovery of the continent in the early stages (by 3 days 23.8% vs. 16.6%, after 1 month 42.1% vs. 36.3%, after 3 months 84.6% vs. 66, 6% respectively). At the time of the control point, all patients who underwent the modified operation achieved a functional effect - urinary retention, while the standard - 87.5%. In addition, no biochemical recurrence (PSA <0.2 ng / ml) was detected in any case. Thus, the success of the

proposed method is proved both in terms of functional results and the course of the oncological process.

Key words: prostate cancer, early diagnosis, biomarkers in blood, postmassage urine, genetic, univariate, multivariable models, threshold values of biomarkers, accuracy, specificity, sensitivity, prognostic properties, endoscopic radical prostatectomy, complications, urethrovesical anastomosis.

СПИСОК ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

І. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Данилець РО. Рак передміхурової залози в аспекті основних результатів надання спеціалізованої допомоги. *Здоров'є мужчины*. 2017; 1(60): 110-116.
2. Данилець РО. Діагностичне та прогностичне значення коефіцієнта РСА3 у хворих із новоутвореннями передміхурової залози. *Урологія*. 2018; 2: 37-45.
3. Данилець РО. Особливості захворюваності, поширеності раку передміхурової залози в Україні в регіональному аспекті за даними довготривалого спостереження. *Урологія*. 2017; 2(81): 39-48.
4. Данилець РО. Високомолекулярні білкові біомаркери раку передміхурової залози. Перспективи використання в сучасній онкоурології. *Здоров'є мужчины*. 2017; 2(61): 37-43.
5. Vozianov SO, Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Banas OO, Volkov SS. Oncologic outcomes of radical prostatectomy and prognostic stratification in patients with clinically locally advanced prostate cancer. *EUREKA: Health Sciences*. 2017; 2: 30-37. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
6. Шамраев СН, Бабюк ИА, Форостына СП, Божко НН, Данилець РО. Возможности простатического специфического антигена и его расчетных производных в диагностике рака предстательной железы. *Університетська клініка*. 2011; 7(1): 80-83. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

7. Григоренко ВН, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СН, Данилец РО, Вікарчук МВ. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического лечения. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2014; 6: 32-36. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
8. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилец РО, Вікарчук МВ, Сайдакова НО. Нові імуногістохімічні маркери раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії. *Здоров'є чоловіка*. 2014; 2(49):110-114. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
9. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилец РО, Вікарчук МВ. Молекулярні маркери прогнозу перебігу місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2014; 3/1: 22-25. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
10. Возіанов СО, Кашуба ВІ, Григоренко ВМ, Гордіюк ВВ, Данилец РО, Бондаренко ЮМ, Вікарчук МВ. Ідентифікація нових діагностичних маркерів раку передміхурової залози за допомогою NotI-мікрочипів. *Клінічна хірургія*. 2016; 4: 54-57. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
11. Григоренко ВМ, Бровко НВ, Данилец РО, Бардін АВ. Рак передміхурової залози: поширеність патології в Україні. *Урологія*. 2014; 2 (69): 24-29. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу,

оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

12. Григоренко ВМ, Сайдакова НО, Данилець РО, Бровко НВ. Особливості демографічних показників населення України в аспекті поширення раку передміхурової залози. *Науковий журнал МОЗ України*. 2014; 1 (5): 85-92. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

13. Данилець РО, Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Клепко АВ. Аналіз прогностичних властивостей [-2]проПСА для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 1(135): 131-137. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

14. Данилець РО, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Трофіменко ОВ, Клепко АВ. Застосування % вПСА [-2]проПСА як можливих біомаркерів при диференційній діагностиці пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 3(136): 102-108. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

15. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Горбань ЛВ, Клепко АВ. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2017; 1: 54-57. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

16. Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Данилець РО, Ватліцова ОС, Клепко АВ. Вивчення компонентного складу та ферментативної активності простатичної рідини чоловіків з України. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016; 1(131):

77-81. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*

17. Григоренко ВН, Щербина ОВ, Сакало ВС, Соснин НД, Данилець РО. Ранняя диагностика рака предстательной железы и дифференциальная диагностика с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология*. 2011; 1(54): 74-88. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*

18. Григоренко ВМ, Сакало ВС, Мрачковський ВВ, Данилець РО, Соснін МД. Фактори прогнозу та онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих з клінічно локалізованим і місцево-поширеним раком передміхурової залози. *Здоровье мужчины*. 2011; 2(37): 178-183. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*

19. Григоренко ВН, Данилець РО, Межерицкий СН. Радикальная простатэктомия у больных с клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы: отдаленные результаты. *Онкоурология*. 2013; 3: 42-54. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*

20. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Нікітаєва НВ, Гурженко АЮ. Ранняя диагностика рака передміхурової залози: математична модель калькулятора ризику. *Здоровье мужчины*. 2013; 2(45): 135-143. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*

21. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Тактика активного спостереження у хворих із локалізованим раком

- передміхурової залози: оцінка віддалених результатів. *Почки. Нирки*. 2013; 2: 7-10. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
22. Григоренко В.М., Данилець Р.О. Радикальна простатектомія, метод вибору для місцево-розповсюдженого раку передстатальної залози. *Збірник наук. праць: Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013; 1(38): 343-345. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
23. Григоренко ВН, Шамраєв СН, Данилець РО, Бардин АВ, Гурженко АЮ, Перета ЛВ. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии у больных по поводу локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. *Клінічна хірургія*. 2014; 3: 44-48. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
24. Dmitriev A, Rosenberg E, Krasnov G, Gerashenko G, Gordiyuk V, Pavlova T, Danilets R, et al. Identification of Novel Epigenetic Markers of Prostate Cancer by Noti-Microarray Analysis. *Hindawi Publishing. Disease Markers*. 2015, Article ID 241301, 13 pages [http // dx.doi.org/10.1155/2015/241301](http://dx.doi.org/10.1155/2015/241301). (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
25. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Межеріцький СМ, Волков СС. Радикальна простатектомія: аналіз віддалених онкологічних результатів. *Клінічна онкологія*. 2015; 2(18): 65-65. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

26. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Банас ОО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація клінічно місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2016; 9: 39-42. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
27. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Баланс ОО, Бровко НВ, Волков СС, Чумак НМ. Комплексне оцінювання факторів прогнозу розвитку біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на місцево-поширений рак передміхурової залози. *Здоров'я людини*. 2017; 1(60): 105-109. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
28. Nekrasov K, Vikarchuk M, Rudenko E, Ivanitskiy I, Grygorenko V, Danylets R, Kondratov A, Stoliar L, Sharopov B, Kashuba V. 6-gene promoter methylation assay is potentially applicable for prostate cancer clinical staging based on urine collection following prostate massage. *Onkology letters*. 2019 Dec; 18(6): 6917–25. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
29. Григоренко ВМ, Данилець РО, Межерицький СМ, Вікарчук МВ, Сайдакова НО, Негрей ЛМ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози. *Патент України № 107177*. 19 Лист. 2015. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).
30. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України» (UA), патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108325*. 28 Січ. 2016. (Особистий внесок здобувача: проведення

патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).

31. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108326. 28 Січ. 2016. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).*

32. Григоренко ВМ, Шуляк ОВ, Вікарчук МВ, Данилець РО, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози. *Патент України № 120344 08 Черв. 2017. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).*

II. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Клінічно-локалізований рак передміхурової залози з високим ризиком прогресування: переваги хірургічного лікування. *Мат-ли II Міжнар. Медичного Конгресу: Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2013 Квіт. 19; Київ: 39-39. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

2. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Перета ЛВ. Ендоскопічна екстраперитонеальна радикальна простатектомія: особливості проведення та оцінка найближчих результатів. *Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2015 Жовт 8-9; Дніпропетровськ. Урологія. 2015; 3(74): 285-286. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір*

матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

3. Danilets RO. Adjuvant combination of radiation therapy with bicalutamide 150 mg for patients with recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Мат-ли 75-ого міжнар. мед. конгресу молодих учених: Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації; 2013 Квіт. 24-26; Донецьк. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

4. Григоренко ВМ, Межерицкий СМ, Єрьомін ІГ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Радикальна простатектомія у хворих з несприятливими факторами прогнозу перебігу раку передміхурової залози. *Мат-ли наук-практ. семінару: Мультидисциплінарний підхід до діагностики і лікування пухлин малого тазу; 2014 Верес. 4-5; Херсон:72-74. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

5. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Волков СС. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози для проведення радикальної простатектомії. *Мат-ли Конгресу Асоціації урологів України; 2016 Квіт. 21-23; Київ. Урологія. 2016; 2(77): 87-87. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

6. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Семенчук ВО. Онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози. *Мат-ли конф. молодих вчених: Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології; 2016 Берез. 18; Київ. Клиническая онкология. 2016; 2(22):67-68. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

7. Григоренко ВМ, Жильчук ЮВ, Сакало ВС, Кудрявець ЮЙ, Данилець РО, Мрачковський ВВ, Кондратенко АВ. Клінічне значення дисемінованих пухлинних клітин у хворих на рак передміхурової залози після радикальної простатектомії. *Мат-ли Конгресу Асоціації урологів України; 2016 Квіт. 21-23; Київ. Урологія. 2016; 2(77): 72-73. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
8. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Кашуба ВІ, Гордіюк ВВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Вікарчук МВ. Ідентифікація нових епігенетичних маркерів раку передміхурової залози. *Мат-ли XIII з'їзду онкологів України; 2016 Трав. 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; S1: 108-109. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
9. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози до проведення радикальної простатектомії. *Мат-ли XIII з'їзду онкологів України; 2016 Трав. 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; S1: 111. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
10. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2016 Жовт. 28; Дніпро. Урологія. 2016; 4(79): 116-117. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
11. Grygorenko V, Vikarchuk M, Danylets R, Brovko N, Volkov S. Prognostic evaluation of clinical locally advanced prostate cancer for radical prostatectomy. EAU 16th Central European meeting 7-8 october 2016, Vien, Austria. *European*

Urology Supplements. 2016;15–11:398. abstracts – Electronic data – Mode of access: <http://uroweb.org/uroweb/abstract/10fa538a/> (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

12. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Роль патоморфологічних знахідок у прогнозуванні перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози після радикальної простатектомії. *Мат-ли конф.: Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечових шляхів; 2017 Квіт. 27 – 29; Київ. Урологія*. 2017; 3 (82): 56-56. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

13. Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Banas OO, Volkov SS. Comparison of oncological outcomes after radical prostatectomy in patients with clinically locally advanced and high risk localized prostate cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 2017; 16(5); e2216. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

14. Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Volkov SS. The role of pathomorphological findings in prognosis of clinically locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur. Urol. Suppl.* 2017; 16(5); e2214. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПІДХОДИ І ПЕРСПЕКТИВИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЕНДОСКОПІЧНОЇ РАДИКАЛЬНОЇ ДОПОМОГИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	39
1.1 Білкові біомаркери раку простати	39
1.2 Низькомолекулярні біомаркери небілкової природи	63
1.3 Генетичні маркери раку простати	65
1.4 Епігенетичні біомаркери раку простати	68
1.5 Додаткові прогностичні фактори ризику виникнення раку простати	70
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	72
2.1 Матеріали дослідження	72
2.2 Методи дослідження	78
2.3 Статистичні методи	85
РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ, ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ ТА ДИНАМІКИ ОСНОВНИХ ПОКАЗНИКІВ РЕЗУЛЬТАТІВ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ В РЕГІОНАЛЬНОМУ АСПЕКТІ	89
3.1 Результати моніторингу поширеності та захворюваності на рак передміхурової залози чоловічого населення України	89
3.2 Основні результати спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози	109
Висновки до розділу 3	
РОЗДІЛ 4. ЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТСПЕЦИФІЧНОГО АНТИГЕНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ В СТАНДАРТНОМУ КОМПЛЕКСНОМУ ОБСЯГУ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ	127
Висновки до розділу 4	

РОЗДІЛ 5. ДІАГНОСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУ PROSNANE CANCER	
ANTSGEN (PCA3)	156
Висновки до розділу 5	
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РІЗНОГО ХІМІЧНОГО СКЛАДУ, ЯК БІОМАРКЕРІВ РІЗНОВИДІВ ОНКОПРОЦЕСУ В ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ	174
6.1 Оцінка активності біомаркерів раку передміхурової залози в постмасажній сечі	174
Висновки до розділу 6	
РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯЛЬНОГО АНАЛІЗУ ПРОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ	199
7.1 Аналіз прогностичних властивостей біомаркерів РПЗ в крові	199
7.2 Аналіз прогностичних властивостей біомаркерів РПЗ у постмасажній сечі	213
Висновки до розділу 7	
РОЗДІЛ 8. РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНОЇ ПОРОГОВОЇ ВЕЛИЧИНИ БІОМАРКЕРІВ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ	232
8.1 Визначення оптимальних порогових величин біомаркерів крові для діагностики РПЗ	232
8.2 Визначення оптимальних порогових величин біомаркерів постмасажної сечі для діагностики РПЗ	252
Висновки до розділу 8	
РОЗДІЛ 9. РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ РОЛІ НОВИХ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ В ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ПРОСТАТИ	281
Висновки до розділу 9	
РОЗДІЛ 10. РОЗРОБКА МОДЕЛЕЙ СКРИНІНГ-ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕРИФІКАЦІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ	295
Висновки до розділу 10	

РОЗДІЛ 11. РОЗРОБКА МОДИФІКОВАНОГО УРЕТРОВЕЗИКАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ ПРИ ЕНДОСКОПІЧНІЙ РАДИКАЛЬНІЙ ПРОСТАТЕКТОМІЇ ТА ОЦІНКА ЙОГО ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	313
11.1 Технологія модифікованого уретровезикального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії	314
11.2 Функціональні результати після формування модифікованого уретероцистоанастомозу	318
11.3 Комплексна оцінка результатів модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії	320
Висновки до розділу 11	
ВИСНОВКИ	324
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	327
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	328
ДОДАТКИ	364

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ПЗ – передміхурова залоза

РПЗ – рак передміхурової залози

ДГПЗ – доброякісна гіперплазія передміхурової залози

РПЕ – радикальна простатектомії

УЗД – ультразвукове дослідження

ТРУЗД – трансректальне ультразвукове дослідження

МРТ – магнітно-резонансна томографія

ПРД – пальцеве ректальне дослідження

КТ – комп'ютерна томографія

ПЕТ – позитронна емісійна томографія

ПХК – позитивний хірургічний край

ПНІ – периневральна інвазія

ПСА – простатспецифічний антиген

зПСА – загальний простатспецифічний антиген

вПСА – вільний простатспецифічний антиген

PSA3 – PROSTATE CANCER ANTIGEN

KLK 3 - ген калікрїн 3

ПКФ – простатична кисла фосфатаза

кПКФ – клітинна форма простатичної кислої фосфатази

сПКФ – секреторна форма простатичної кислої фосфатази

ТМ-ПКФ – трансмембранна форма простатичної кислої фосфатази

УЗ – умовно здорові

М – медіана

Hsp60 – білки теплового шоку (heatshockproteins) з молекулярною масою 60 кілодальтон

OR– oddsratio

ДІ – довірчий інтервал

ІКД – інтерквартильний діапазон

ДТМ – діагностична точність методу

ДП – дійсно позитивний результат

ДН – дійсно негативний результат

ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів

ЧППР – частка помилково позитивних результатів

ППП – індекс позитивного прогнозу

ІНП – індекс негативного прогнозу

ПП – помилково позитивний результат аналізу

ПН – помилково негативний результат аналізу

Se – чутливість

Sr – специфічність

ДХП – дійсно хворі пацієнти згідно аналізу

ДЗП – дійсно здорові пацієнти згідно аналізу

ПХП – помилково хворі пацієнти згідно аналізу

ПЗП – помилково здорові пацієнти згідно аналізу

УВА – уретровезикальний анастомоз

ІКЕ – інтегральна комбінація ефективності

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження. Рак передміхурової залози (РПЗ) – відноситься до важливих та серйозних проблем в урології. В Україні РПЗ посідає четверте місце в структурі злоякісних новоутворень і третє – в структурі смертності чоловіків старших за 60 років [1, 59, 63]. В економічно розвинених країнах найбільш розповсюджена солідна пухлина і займає вона друге-третє місце серед причин смерті від онкопатології [26, 135, 177]. В останні роки відмічається відчутна тенденція до зростання захворюваності та омолодження контингенту [72, 90].

Варто наголосити, що РПЗ, як загрозливому для здоров'я чоловіків захворюванню, завжди надається належна всебічна увага. Основу вирішення проблемних питань складає систематичне поглиблене вивчення патогенетичних аспектів. Результати їх стають обґрунтуванням для подальшого розвитку діагностики та лікування [16, 109]. На тепер, завдяки досягненням в зазначених напрямках, відмічаються суттєві успіхи результативності надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ. Поширені на практиці різновиди відкритої та ендоскопічної радикальної простатектомії, що прийняті як «золотий стандарт», здатні забезпечити високий ефект результату, на що вказується в багатьох публікаціях [3, 38, 241]. Разом з тим, з метою зменшення частоти ускладнень під час операції в найближчому та віддаленому післяопераційному періоді, продовжують бути затребуваними новітні елементами, привнесення яких в процес технології виконання вказаних операцій буде сприяти їх усуненню з покращенням онкологічного та функціонального результатів. Крім того, він стає більш реальним за умов своєчасного виконання при ранній діагностиці. Недотримання їх стають причиною незадовільних наслідків у вигляді частоти рецидування, за авторами у 19 – 75% випадках [50, 54, 238], а також, безпосередньо в Україні, збільшенням померлих до року з часу встановлення

діагнозу з 11,9% у 2014 р. до 17,13% у 2018 р., смертності відповідно з 17,7 до 21,3 на 100 тис. чоловічого населення. Тривожними при цьому є дані зростання на 21,0% хворих на РПЗ, які перебувають на обліку, до 41929 у 2018 р., та вперше виявлених серед них на 11,6% до 7391 чоловік [6, 22, 61]. Остаточним аргументом до висновку про визначальне значення ранньої діагностики, що випливає із наведених даних, є офіційні дані, які засвідчують за останні п'ять років зростання на 22,2% хворих з вперше виявленим діагнозом в IV стадії (у 2018 р. – 22,49%). Тобто, першорядним актуальним питанням в системному підході щодо покращення якості надання медичної допомоги по забезпеченню тривалості життя при збереженні його активності у чоловіків є пошук нових високочутливих, специфічних і неінвазивних методів діагностики, котрі дозволять виявити РПЗ на ранніх стадіях захворювання.

З розвитком наукових досліджень, особливо в області нанотехнологій, молекулярної біології та генетики, відмічається збільшення кількості нових маркерів РПЗ. До найбільш перспективних відносяться: *proPSA*, *PSCA* (антиген простатспецифічних стовбурових клітин), *EPSCA/EPSCA-2* (ранній антиген РПЗ), *RASSF1A*, *TMRRSS-ERG*, *RARB2*, *VIM*, *CDH1*, *GSTP1*, *APC*, *uPA/uPAR* (рецептори урокінази), *PCA-3* (ген РПЗ 3) [81, 117, 267]. Наявність загального механізму епігенетичних порушень (гіперметилування промоторів генів-супресорів росту пухлин та гіпометилування онкогенів) мотивує до пошуку потенційних маркерів РПЗ в контексті змін метилування промоторів цих генів, що демонструє високий прогностичний потенціал. Відомо, що порушення генів 3-ї хромосоми часто причетні до формування пухлин епітеліального походження. Тому група генів-супресорів росту пухлин може бути використана в ролі онкомаркерів. Однак невизначеність їх доцільності потребує подальшої оцінки та аналізу, що підкреслює необхідність їх вивчення для удосконалення діагностики РПЗ. Не менш актуальним залишається також й подальше вивчення відомих біомаркерів, що широко, а деякі обмежено застосовуються в клінічній практиці. Тривалий досвід їх використання дозволяє проаналізувати та оцінити їх властивості, а

отримані дані вказують на необхідність не тільки переогляду та обґрунтування нових порогових їх величин, але й можливості пошуку оптимальних комбінацій.

Таким чином, за наведеними вище даними обґрунтованим і перспективним в плані вирішення проблеми покращення якості надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ викристалізовується важливий вектор, що стає визначальним при системному підході – націлений на скринінг-діагностику РПЗ з подальшою диференціацією онкопроцесу.

Зазначене обґрунтувало мету дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом комплексної НДР «Вивчити молекулярно-генетичні маркери в ранній діагностиці раку передміхурової залози» виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут урології НАМН України», № Державної реєстрації 0616U000357. Дисертаційна робота пройшла біоетичну експертизу (пр. №9 від 13.11.2020).

Мета дослідження:

Покращити якість діагностики та лікування хворих на рак передміхурової залози за допомогою розробки панелей біомаркерів для скринінг-діагностики та верифікації на основі обґрунтовано визначених їх критичних величин з доведеною прогностичною властивістю, а також шляхом удосконалення ендоскопічної радикальної простатектомії.

Завдання дослідження:

1. Вивчити динаміку поширеності, захворюваності раку передміхурової залози та основних показників спеціалізованої допомоги хворим в Україні в регіональному аспекті.
2. Провести порівняльний аналіз загальновідомих методів обстеження хворих на РПЗ з акцентом на значенні похідних ПСА.
3. Вивчити діагностичні властивості молекулярно-генетичного тесту РСА3.
4. Оцінити прогностичне значення в порівняльному аспекті метаболічних показників при різновидах пухлинного процесу в передміхуровій залозі.

5. Визначити критичні значення величин біомаркерів РПЗ в крові та постмасажній сечі.
6. Вивчити прогностичні властивості нових генетичних маркерів для диференційної діагностики пухлин простати.
7. Розробити панелі біомаркерів для скринінг-діагностики і верифікації раку передміхурової залози із оцінкою їх надійності та точності.
8. Удосконалити метод формування уретровезикального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії та оцінити функціональні результати.

Об'єкт дослідження: діагностика рака передміхурової залози, ендоскопічна радикальна простатектомія.

Предмет дослідження: маркери РПЗ: простатспецифічний антиген та його похідні форми, молекулярно-біологічні, метаболічні, молекулярно-генетичні; технологія радикальної простатектомії.

Методи дослідження: загально-клінічні згідно стандарту обстеження; патоморфологічний, імуноферментний, кількісна полімеразна ланцюгова реакція, генетичний, біоінформативний, молекулярно-біологічний, епідеміологічний, статистичний; задіяні бібліосемантичний, аналітико-синтетичний, порівняльний, кореляційний, математичний аналізи.

Наукова новизна отриманих результатів.

Набуло подальшого розвитку вивчення захворюваності, поширеності раку передміхурової залози в Україні в регіональному аспекті і виявлені особливості характеру змін процесів за довготривалий період, їх інтенсивності та варіабельності, що разом із визначеною динамікою основних результатів надання спеціалізованої допомоги дозволило системно представити проблемні питання з обґрунтуванням сучасних підходів їх вирішення.

Доведений причинно-наслідковий зв'язок між організацією спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози в аспекті строків і стадій його виявлення та результатами її надання обґрунтовує необхідність розробки, удосконалення скринінгових програм як складової

системного підходу по забезпеченню ранньої діагностики із своєчасним раціональним лікуванням.

Дана комплексна системна оцінка кожному із показників існуючого діагностичного обсягу щодо ймовірності розвитку, раннього виявлення раку передміхурової залози, за якою доведена його недосконалість та обґрунтована необхідність розширення об'єктивно підтвердженим значенням похідних від зПСА формами (вПСА, % вПСА, [-2]проПСА, % [-2]проПСА та індекс здоров'я простати).

Дана достоєнна оцінка, за критеріями надійності, інформативності та прогностичної властивості, вагомості 14 відомим біомаркерам РПЗ (семи в крові і семи в постмасажній сечі), за якою обґрунтований їх ранговий розподіл в плані перспективності прогностичної ймовірності виявлення захворювання.

Отримано підтвердження наявності експресії гену PCA3 в тканині передміхурової залози та постмасажній сечі і вперше виявлена пряма залежність її рівня від характеру пухлинного процесу із обґрунтованим підпорядкуванням значень ступеню диференціації канцерогенезу, кількості осередків злоякісної трансформації та об'єму пухлини; тоді як експресія гену KL3 зменшується в ракових клітинах і пригнічується із агресивністю.

Доведена залежність між зміною порогів біомаркерів РПЗ та чутливістю і специфічністю тесту: збільшення значень зПСА, вПСА, [-2]проПСА, індексу здоров'я простати в крові та PCA3, цинка і саркозина в постмасажній сечі призводить до зростання специфічності з відповідним зменшенням чутливості, тоді як % вПСА в крові та цитрату, кислої фосфатази, сперміну, міоїнозитулу в сечі притаманний зворотній характер їхнього співвідношення.

Вперше комплексно, за трьома методично обґрунтованими підходами із залученням критеріїв точності, надійності, достовірності та аналітичних методів, об'єктивізовано визначені відповідно по три критичні значення біомаркерів РПЗ (по сім в крові та в постмасажній сечі), із яких

аргументовано виділені найбільш інформативні для прогнозування розвитку онкологічної трансформації і диференціації канцерогенезу.

Доведена перспективність методу NotI-мікрочипів щодо визначення потенціальних генів-супресорів росту пухлин, результати якого дозволили запропонувати 16 маркерів для виявлення пухлин простати з подальшою їх диференціацією.

Обґрунтовано і запропоновано три перспективних панелі із генів/локусів, одна з яких спрямована на раннє виявлення пухлин передміхурової залози (*BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL* (*RBSP3*), *FGF12*), друга – для визначення агресивності канцерогенезу (*LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1*), третя – для диференційної діагностики між неагресивним перебігом онкопроцесу та ДГПЗ (*CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY*, *ALDH1L1*, *MAP4*).

Запропонована обґрунтована мультиваріабельна логістична модель із об'єктивізовано визначеної комбінації PCA3 та індексу здоров'я простати, об'єднання яких максимально підвищує ефективність виявлення РПЗ та збільшує ймовірність прогнозу щодо агресивності канцерогенезу та його поширеності.

Практичне значення отриманих результатів.

Обґрунтовано ранговий розподіл областей України за інтегральним показником, розрахованим на основі трендової динаміки рівнів захворюваності та поширеності раку передміхурової залози, що дозволяє об'єктивізувати ресурси на місцях та доцільність прийняття цілеспрямованих клініко – організаційних заходів, спрямованих на раннє виявлення патології та своєчасне адекватне лікування.

Визначена особливість співвідношення показників варіабельності рівнів захворюваності та поширеності раку передміхурової залози у вигляді більшої мінливості останньої в цілому по Україні та суттєвішою відмінністю по областях, об'єктивізувало її залежність від організації та якості надання спеціалізованої допомоги.

Об'єктивізований наступний послідовний розподіл біомаркерів крові та постмасажної сечі за їх ймовірністю визначення РПЗ, а саме відповідно: індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА; РСАЗ > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин > спермін > міоінозитол.

Встановлена діагностична точність кожного із біомаркерів РПЗ, за якою обґрунтовано доведено, що із семи тестів крові найбільшою вона є для індексу здоров'я простати (82%), %[-2]проПСА (78%) та [-2]проПСА (74%); серед семи в постмасажній сечі – кислої фосфатази (92%), цинку (91%) та цитрату (90%).

Виявлено, що експресія гену РСАЗ в тканині ПЗ та постмасажній сечі наряду пов'язана з розвитком канцерогенезу, тоді як експресія гену КЛКЗ, навпаки, пригнічується за його наявності.

Об'єктивізована прогностична властивість при визначеному критичному значенні вмісту в постмасажній сечі кожного із семи відомих біомаркерів РПЗ (кисла фосфатаза, цинк, цитрат, саркозин, спермін, міоінозитол) і доведена доцільність їх використання для верифікації діагнозу, окремо для цитрату та сперміну визначена також ймовірність передбачення агресивності онкопроцесу та його поширення.

Встановлені критичні межі значень кожного із 14 вивчених біомаркерів крові та постмасажної сечі, широко застосованих і обмежених дотепер на практиці, по визначенню РПЗ: для зПСА – 4 нг/мл, вПСА – 1 нг/мл, % ПСА – 25%, [-2]проПСА – 30 нг/мл, %[-2]проПСА – 2,5%, ІЗ – 43 у.о., ПСАГ – 0,2 мг/млхсм³; РСАЗ – 33,4 у.о., цитрату – 128 М, цинку – 5,5 М, міоінозиту – 24М, саркозину – 13 мкМ, сперміну – 73М, кислої фосфатази – 9 моль/л.

Доведена перспективність методу NotI-мікрочипів для визначення потенціальних генів – супресорів для виявлення пухлин простати.

Визначена прогностична властивість уніваріабельних моделей біомаркерів, як відомих і широко застосованих, так й нових і обмежених в клінічній практиці, з виявленням підсилюючої дії один одного, в результаті чого створена мультіваріабельна модель із РСАЗ та індексу здоров'я, що, за

своєю прогностичною властивістю, перевищує традиційну комбінацію, призначену для раннього виявлення РПЗ та ймовірної агресивності процесу.

Розроблено удосконалений спосіб формування уретровезикального сегменту при використанні радикальної простатектомії, що дозволяє уникнути нетримання сечі та зберегти еректильну функцію.

Особистий внесок здобувача. Автором визначена пріоритетність проблеми на основі вивчення інформаційних ресурсів, власного досвіду; складена програма дослідження з її методичним забезпеченням. Дизайн роботи обговорено з науковим консультантом. Особисто проаналізовані та опрацьовані дані офіційної звітності за 15 років, виявлені особливості динаміки рівнів захворюваності, поширеності РПЗ в Україні в регіональному аспекті та основних показників результативності спеціалізованої допомоги таким хворим. Автором обстежено 246 пацієнтів та дана оцінка кожному із традиційних методів. Вивчені надійність, специфічність, точність прогностичних властивостей 14 біомаркерів РПЗ. Визначені їх критичні порогові значення. З науковим консультантом обговорені результати та обґрунтовано відібрані оптимальні. Значення нових генетичних маркерів визначалось разом із співробітниками Інституту молекулярної біології і генетики НАН України та ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Автором створені панелі маркерів для визначення РПЗ, його диференціації та перебігу з доведенням їх точності, а також удосконалено спосіб формування уретровезикального анастомозу при ендоскопічній РПЗ з підтвердженням функціональної доцільності. Виділені найбільш проблемні області України з точки зору поширеності РПЗ. Створені комп'ютерні бази даних, проведена статистична обробка результатів. Сформульовані власноруч наукові положення, висновки та рекомендації обговорені з консультантом. Здобувачем не використовувались результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на наступних

форумах: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Онко-2012: протиріччя в онкоурології» (Одеса, 19-20 жовтня 2012); II Міжнародному Медичному Конгресі «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 19 квітня 2013); 75-ому міжнародному мед. конгресі молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 24-26 квітня 2013); науково-практичному семінарі «Мультидисциплінарний підхід до діагностики і лікування пухлин малого тазу» (Херсон, 4-5 вересня 2014); Конгресі Асоціації урологів України (Київ, 18-20 червня 2015); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпропетровськ, 8-9 жовтня 2015); Конгресі Асоціації урологів України (Київ, 21-23 квітня 2016); конференції молодих вчених «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології» (Київ, 18 березня 2016); XIII з'їзду онкологів України (Київ, 26-28 травня 2016); науково-практичній конференції «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 28 жовтня 2016); науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечових шляхів» (Київ, 27-29 квітня 2017). А також на міжнародному рівні: EAU 16th Central European meeting 7-8 october 2016, Vien, Austria.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ «Інститут урології НАМН України»; Національному інституті раку МОЗ України; урологічних відділеннях: КЗ «Черкаська обласна лікарня Черкаської обласної ради», м. Черкаси; Сумської міської клінічної лікарні, м. Суми; Київської міської клінічної лікарні №3, м. Київ; Вінницькій обласній клінічній лікарні ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця; Івано-Франківської обласній клінічній лікарні, м. Івано-Франківськ; Львівській обласній клінічній лікарні, м. Львів; Дніпропетровській обласній клінічній лікарні імені І.І. Мечнікова, м. Дніпро; Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського ПОР, м.

Полтава; Тернопільській міській лікарні №2, №3, М. Тернопіль (15 актів впровадження).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 42 друкованих праці, (із них 4 статті самостійно), 28 у фахових наукових виданнях, 14 тез у наукових збірниках, матеріалах конференцій та конгресів. Одержано 4 патенти.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 385 сторінках машинописного тексту. Складається із анотації, вступу, 11 розділів власних досліджень, в тому числі матеріалів та методів, висновків, практичних рекомендацій, а також списку використаних джерел, що включає 337 найменувань, із яких 70 кирилицею та 267 латиницею. Робота ілюстрована 68 таблицями (2 з них у додатках), 128 рисунками (14 з них у додатках), містить 10 формул.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПІДХОДИ І ПЕРСПЕКТИВИ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ РАКУ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ ТА ЕНДОСКОПІЧНОЇ РАДИКАЛЬНОЇ
ПРОСТАТЕКТОМІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Проблема спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози (РПЗ), з відомих і широко представлених в інформаційних джерелах причин, не залишається менш актуальною на тепер, не дивлячись на чисельні багатопланові дослідження, що присвячені таким основним її питанням як діагностика, лікування, попередження ускладнень під час та після нього [14, 51]. Кожному з них приділяється належна увага і з роками, разом із досягненнями наукових пошуків та розкриттю, уточненню ланок патогенезу, а також науково-технічним прогресом, за яким пропонуються новітні технології хірургічної допомоги, радикальність якої загальновизнана, клінічна урологія досягла значних успіхів в зазначених аспектах проблеми. На сьогодні вона практично досягла своєї досконалості в лікуванні РПЗ. Широкого визнання і практичного застосування набула радикальна простатектомія (РПЕ), а з часом все більше поширюється в лікувально-профілактичних закладах ендоскопічна РПЕ. Завдяки чому забезпечуються кращі результати у вигляді подовження тривалості та якості життя хворих [19, 77]. Проте, реальна можливість отримати сучасний вид радикальної допомоги обмежена умовами. Основною з них є необхідність діагностики РПЗ на ранніх стадіях його розвитку [23, 66, 83]. Зазначене вимагає постійного удосконалення, розробки нових методів прогнозування ймовірності виникнення пухлинного процесу в передміхуровій залозі (ПЗ) з подальшою верифікацією онкотрансформації [2, 4, 53]. Тобто, дослідження, спрямовані на реалізацію практичної задачі набувають наукового значення. Вагомість положення підтверджується об'єктивними даними офіційної статистики. Згідно ним тільки за останні два роки питома вага випадків з вперше діагностованим РПЗ в IV стадії зросла з 22,49% до 24,38% у 2009 р.,

водночас з чим рівень смертності збільшився з 19,038 до 21,343 на 100 тис. чоловічого населення [55, 62, 234].

Ситуація вимагає прийняття негайних рішень щодо покращення. Вони багатоаспектні і, на наш погляд, стосуються як суто клінічних, так й організаційних заходів. Передусім, системі охорони здоров'я потрібні скринінг-методи та надійні діагностичні критерії для диференціальної діагностики патології з їх подальшою промоцією, що відмічається багатьма авторами [8, 56]. З огляду на сучасні досягнення науки перспективним в цьому контексті визначаються маркери, деякі з яких вже знайшли своє місце. Впровадження визначеного рівня простат специфічного антигену (PSA) виконала свою роль, однак не позбавили від проблеми. Частота хибно позитивних результатів обумовлює виконання непотрібних біопсій ПЗ, а існування, за його результатами, потенціального ризику гіпердіагностики клінічно незначущого раку диктує необхідність пошуку маркерів, що дозволили б більш ефективно і персоніфіковано підходити до ранньої діагностики з визначенням агресивності РПЗ [23, 29, 337]. За чисельними роботами в цьому напрямку загально визнається і остаточна недосконалість існування багатьох потенційних маркерів в сироватці крові, сечі, сім'яній рідині, пухлинній тканині [64, 182, 196]. Разом з тим, актуальним викристалізовується можливість їх модифікації в плані визначення нових порогових значень, варіантів поєднання, застосування похідних від ПСА форм. Проте, все більша увага приділяється генетичним маркерам [40, 127]. При всій вагомості таких публікацій, слід відмітити їх фрагментарний характер. Зазначене обґрунтувало потребу у проведенні комплексного системного дослідження по вивченню значення відомих і широко задіяних на практиці біомаркерів РПЗ, а також обмежених в застосуванні та нових генетичних, щоб на основі доведення їх точності, надійності, інформативності обрати найбільш ефективну з них панель. Власне такий підхід був обраний основним даного дослідження у вирішенні загальної проблеми покращення якості допомоги хворим на РПЗ. Далі за текстом представлятиметься аналітико-синтетичний, бібліо-семантичний аналізи

сучасних поглядів, досягнень, а також реальних та перспективних можливостей у вирішенні окресленого напрямку, в тому числі за даними власних досліджень.

Як відмічалось вище, при всій досконалості методів хірургічного лікування РПЗ, вони не позбавляють від ускладнень. Частота їх, навіть, при РПЕ виконаній ендоскопічно, за даними різних авторів, перебуває в широкому діапазоні: від 3,3 до 68% [10, 253]. Серед них найбільш поширеними і негативно впливаючими на якість життя хворих є нетримання сечі та еректильна дисфункція [214, 312]. Вони складають серйозну медико-соціальну проблему, особливо за сучасних умов омолодження контингенту хворих на РПЗ. Зазначений аспект проблеми не залишається осторонь урологічної спільноти, він широко обговорюється в публікаціях [58, 98]. Авторами визнається, що вирішення даного питання слід шукати в особливостях технології виконання, в даному випадку ендоскопічної РПЕ, що й стало другою складовою дисертаційного дослідження. Проблемним елементом радикальності є простатектомічний етап з відновленням функціонально-анатомічної спроможності везико-уретрального сегмента. Тому, способам його формування присвячено багато робіт, в яких презентуються різні варіанти та доводяться їх переваги перед іншими [4, 301, 313]. Разом з тим, при тому, що ускладнення зменшуються згідно авторам, які їх пропонують, вони залишаються і продовжують турбувати чоловіків, чим знижують задовільність лікуванням та нівелюють позитивний ефект хірургічного втручання [73, 180, 242]. Тобто, на сьогодні не існує такого оптимального метода, щоб адекватно забезпечував природну функцію вказаної анатомічної структури. За таких умов стає очевидною актуальність подальших досліджень по удосконаленню проведення ендоскопічної РПЕ з метою наближення її результатів до бажаних, як пацієнтами, так й лікарями. Вище викладене обумовило включення до програми даної роботи завдання щодо покращення кінцевих наслідків ендоскопічної РПЕ за допомогою модифікації процедури формування везико-уретрального сегмента.

1.1 Білкові біомаркери раку простати

Першим біомаркером раку простати, що міститься в плазмі крові, за своїми прогностичними показниками став фермент передміхурової залози – кисла фосфатаза (ПКФ), що являє собою глікопротеїновий димер, котрий виробляється передміхурою залозою. Саме його почали використовувати для визначення злоякісних пухлин з метастазами [314]. Проте, ПКФ має дуже низьку чутливість щодо ідентифікації локальної аденокарциноми без метастазів в організмі, що поширюються. Тому згодом цей тест був замінений більш надійним аналізом на основі простатоспецифічного антигену (ПСА) [100, 133, 160]. Відомо, що ПСА являє собою серинову протеазу (калікреїн-3) з молекулярною вагою в 33 кДа, що секретується епітеліальними клітинами передміхурової залози. В нормі ПСА виділяється з епітелію простати безпосередньо в секреторні протоки, а згодом в сім'явиносячий канал, де він потрапляє до сім'яної плазми.

Однак, при розвитку пухлинного процесу порушується базальний шар клітин передміхурової залози, що дає змогу ПСА надходити безпосередньо в кровотечію, тим самим помітно збільшуючи свою концентрацію в крові. Між тим встановлено, що підвищення рівню ПСА не обов'язково вказує на злоякісну трансформацію, тому що розвиток доброякісної гіперплазії передміхурової залози (ДГП) і простатиту теж супроводжуються аналогічними змінами в рівні ПСА. До того ж, на цей показник суттєво впливають також тип харчування, застосування ліків та зміна кліматичних умов [171, 195]. Важливо зазначити, що вимірювання ПСА не дозволяє диференціювати стадії канцерогенезу, а також визначати агресивність пухлин та їх здатність до метастазування.

Не зважаючи на ці недоліки, впровадження ПСА-тесту в практику охорони здоров'я західних країн з метою проведення онкоскринінгу простати серед чоловічого населення похилого віку (старші 50 років) дало змогу зменшити середній вік точного встановлення діагнозу для раку простати з 70-71 року до 67 років і, таким чином, покращити ранню діагностику цієї хвороби [146, 265]. Слід зауважити, що після введення ПСА тесту значно

зменшилась смертність серед пацієнтів з раком простати, хоча дехто відносить це за рахунок прогресу в сучасних технологіях лікування раку простати [87, 227].

Доведено, що ПСА-тест може давати помилково позитивні та помилково негативні результати. Так, якщо верхня межа норми встановлюється на рівні 4 нг/мл, то тоді з поля зору лікарів втрачається від 20 % до 40 % випадків онкопатології [7], що є наслідком помилково-негативного тесту.

В той же час, наявність концентрації ПСА більше 4 нг/мл в крові часто супроводжує прояв ДГП, простатиту та злоякісних новоутворень не простатичного походження, а також розвиток неагресивних повільно збільшуваних (індолентних) пухлин з індексом Глісона менше 7. Останні взагалі не рекомендується ні якимось чином пошкоджувати зовнішнім втручанням, наприклад при біопсії, ані піддавати оперативному лікуванню. В цьому зв'язку в західних країнах навіть припинили застосовувати ПСА-тест серед чоловіків у віці після 73 років [176, 192]. Між тим, наведені вище факти роз'яснюють причини позитивної помилковості ПСА-тесту.

У дослідженні, яке було проведено серед 2956 пацієнтів з рівнем ПСА в крові нижче 4,0 нг/мл, показано, що в діапазоні 3,1-4,0 нг/мл зустрічається 27 % негативно позитивних результатів, що свідчить про перебіг онкозахворювання [218]. Крім того, виявилось, що в діапазоні менше 0,6 нг/мл, а також 0,6-1,0 нг/мл, 1,1-2,0 нг/мл та 2,1-3,0 нг/мл рак простати все ж таки мав місце у 6 %, 10 %, 17 % та 24 % обстежених чоловіків, відповідно. Більш детальний скринінг 10 тис. чоловіків за допомогою ПСА-тесту встановив, що підвищений рівень ПСА (більше 4,0 нг/мл) мали 7,6 %, тобто 760 чоловіків. З них у 25 %, тобто у 190 чоловіків, діагностовано рак за допомогою позитивної біопсії, причому 19 % з них (36 чоловіків) мали злоякісні новоутворення з високим індексом Глісона. Одночасно показано, що нормальний рівень ПСА менше 4 нг/мл визначався у 92,4 % всіх обстежених, тобто у 9240 осіб. З них 1386 (15 %) мали позитивну біопсію, з яких у 208 чоловіків це також поєднувалось з високим індексом Глісона (більше 7). Крім того, виявилось, що серед чоловіків 50-59 років на 100

обстежених осіб ПСА більше 4,0 нг/мл мали 5 %, причому з цих 5 чоловіків лише 1-2 дійсно мали рак, а інші 3-4 його не мали, тобто показали помилково позитивний тест.

Серед 60-69 річних чоловіків кількість осіб з ПСА більше 4,0 нг/мл зросла до 15, причому лише 3-5 осіб з них дійсно мали рак простати, а інші 10-12 осіб були помилково віднесені до онкохворих. Аналогічна тенденція продовжила посилюватись при обстеженні чоловіків 70-79 років. Серед них було 27 % осіб з підвищеним вмістом ПСА в крові, 9 з яких мали рак, а інші 18 його не мали.

Поява негативно позитивних результатів при проведенні ПСА-аналізу приховує в собі загрозу несвоєчасної діагностики онкозахворювання лише на пізніх стадіях його прояву, коли розвиток злоякісної пухлини набуває агресивності і починає супроводжуватись метастазуванням в лімфовузли, кістки та інші органи. Натомість, поява позитивно негативних результатів тестування часто зумовлює проведення зайвих біопсій, котрі, в свою чергу, із-за інвазивності процедури можуть спричинити травмування і подальшу стимуляцію до росту індолентних пухлин. Не виключено також при біопсії і занесення випадкової інфекції, котра в свою чергу започатковує розвиток запалення та в подальшому може призвести до виникнення простатиту. А проведення радикальної простатоектомії індолентних пухлин може зумовити виникнення еректильної дисфункції, різних інфекцій та нетримання сечі.

Нещодавно проведені дослідження показали, що ті пацієнти, яких було віднесено до онкохворих на підставі ПСА-тесту, а потім прооперовано шляхом радикальної простатектомії, не виявили значного зменшення в загальній та зумовленій раком простати смертності, якщо порівнювати її з тією, що спостерігається серед пацієнтів, хто відмовився від радикальної простатектомії та віддав перевагу здійсненню активного медичного догляду за своїм станом протягом наступних 12 років. Не дивлячись на це, дослідження довело, що радикальна простатектомія дає відчутні результати і зменшує смертність чоловіків з ПСА вище 10 нг/мл, які мають злоякісні новоутворення високого ризику.

Подальші клінічні дослідження, що були проведені одночасно в декількох медичних центрах із залученням великої кількості пацієнтів надали ще більше підстав щодо сумнівів відносно ефективності ПСА-скринінгу. Так, Європейське рандомізоване дослідження раку простати (ERSPC) розпочалось у 1991 році зразу у семи європейських країнах. В ньому було обстежено 162 тис. чоловіків у віці 55-69 років, що рандомізовано залучались до обстеження після проходження планового ПСА-тестування за віком. Середня тривалість спостереження пацієнтів сягала 9 років. ПСА-скринінг проводився кожні чотири роки з дотриманням верхнього ліміту концентрації ПСА в крові в 3 нг/мл. Цим дослідженням удалось встановити, що за допомогою обов'язкового скринінгу вдається визначити значно більше випадків раку простати (5990), ніж вони з'являються у контрольній групі (4307), де аналіз проводився лише при появі певної симптоматики захворювання. До того ж, в контрольній групі було зафіксовано 363 смертельних випадків, зумовлених саме раком простати, тоді як в скринінговій групі їх було лише 261. Це вказує на майже 20 % зменшення ризику виникнення раку простати в скринінговій групі, що давало змогу упередити 1 смерть від раку простати на 1410 обстежених, причому 48 з них проходили подальше хірургічне лікування. Визначення кумулятивного ризику виникнення хвороби за Нельсоном-Апленом довело користь проведення скринінгу порівняно з контрольною групою через 8-9 років після початку спостереження [132, 262, 323].

У дослідженні що, проводилось у місті Гетеборг (Швеція) із залученням шляхом рандомізованого відбору 20 тис. чоловік, теж вдалось показати зростання ефективності виявлення хворих з раком простати у скринінговій групі (1438) проти 718 у контрольній. Через те у скринінговій групі було зафіксовано 44 смерті від раку простати порівняно з 78 смертельними випадками у контролі. Таким чином вдалось продемонструвати вже 40 % зменшення ризику виникнення раку простати при проведенні ПСА скринінгу, хоча переваги скринінгу ставали відчутними лише за 7-8 років з початку спостереження. Не зважаючи на те, що в контрольній та

скринінговій групі не було помічено довгострокових відмінностей в загальній смертності (1981 смертний випадок в скринінговій групі та 1982 смертних випадки в контрольній групі), в цьому дослідженні попередити 1 смерть від раку простати вдавалось завдяки проведенню скринінгу серед 293 чоловіків з наступним хірургічним лікуванням 12 з них [256, 190].

В третьому дослідженні, що проводилось у 10 медичних центрах США починаючи з 1993 року із застосуванням рандомізованого скринінгу кожний рік, було залучено 73 тис. чоловік у віці 55-74 роки. Середня тривалість спостереження становила приблизно 10 років. Вже після 7 років вдалося виявити переваги щорічного скринінгу порівняно з плановим ПСА-тестуванням за віком, оскільки в першому випадку було визначено 2820 раків порівняно з 2332 злоякісними новоутвореннями у другому випадку. Однак ніякого покращення показників смертності, зумовленої раком простати, ні через 7 років, ані через 10 років з початку спостережень встановлено не було. Навпаки, в контролі було виявлено менше смертей, ніж в дослідній групі приблизно на 10-12 % [124]. В роботі Bunting P.S. (2002) було доведено, що недостатня специфічність обмежує використання ПСА для раннього визначення раку. Якщо взяти до уваги загально визначену нижню межу рівня ПСА в 4,0 нг/мл, котра слугує орієнтиром для прийняття клінічного рішення щодо проведення біопсії, то за цих умов ймовірність точного визначення злоякісної неіндолентної пухлини в сірій зоні (4,0-10 нг/мл) становитиме лише 25 %. Як вже вказувалось вище, серед чоловіків, що мали рівень ПСА менше 4,0 нг/мл, злоякісні пухлини на пізніх стадіях діагностувались згодом у 15 % пацієнтів [86]. Все це дає підстави для перегляду величини критичного значення для нормального ПСА. Така думка підсилюється ще й тим, що у 50-річних чоловіків середній рівень ПСА є меншим 0,6 нг/мл, причому 90 % всіх значень не перевищує рівень 1,2 нг/мл. В той же час у здорових 60-річних чоловіків середнє значення ПСА піднімається лише до 0,7 нг/мл [227, 292]. Тому зменшення критичної межі норми для ПСА нижче 4,0 нг/мл для молодих чоловіків має покращати чутливість визначення раку простати, а збільшення критичної межі норми за 4,0 нг/мл чоловіків літнього

віку дасть змогу збільшити специфічність і уникнути визначення індолентних пухлин. В проспективному дослідженні, що проводилось в Мальмо (Швеція) серед 21277 молодих чоловіків віком до 50 років, які здавали кров протягом 1974-1985 років з метою аналізу їх серцевої діяльності, було також встановлено, що рівень ПСА в молодому віці може слугувати орієнтовним прогнозом виникнення онкотрансформації в похилому віці, тобто протягом наступних 25 років після проведення аналізу [204, 208]. З'ясовано, що порівняно з молодими чоловіками, які мали ПСА менше 0,50 нг/мл, чоловіки з рівнем ПСА в межах 0,5-1,9 нг/мл виявили схильність до утворення злоякісних пухлин і в 2,5 рази більшу, а при рівні ПСА 2,0-3,0 нг/мл ймовірність появи раку простати в подальшому зростала вже в 19 разів.

Таким чином, накопичені дані все з більшою аргументованістю вказують на потребу удосконалення ПСА тестування шляхом введення нових критеріїв та модифікації існуючих нормативів. В цьому зв'язку і з метою підвищення діагностичної точності та інформативності ПСА тестування було запропоновано додатково вимірювати різні молекулярні форми ПСА, швидкість його збільшення з роками (ПСАШ) та густину (ПСАГ).

ПСА являє собою 33 кДа білок з протеїназною активністю. Тому в крові він легко утворює комплекси з інгібіторами протеїназ, зокрема α_2 -антихімотрипсином, α_1 -протеазою, α_2 -макроглобуліном тощо. В комплексованому стані перебуває приблизно 60-70 % ПСА, тоді як решта знаходиться у вільному стані. Через те, під терміном загальний ПСА (зПСА) розуміють суму вільного та комплексованого, або зв'язаного ПСА.

Густина ПСА визначається як співвідношення між концентрацією загального ПСА в плазмі окремого пацієнта та об'ємом його простати, що вимірюється за допомогою трансректального ультразвуку. Цей показник може використовуватись в діагностичних цілях. Так, коли ПСАГ дорівнює 0,1-0,15, то це вказує на появу пухлини в простаті [93, 207]. Хоча ПСАГ має більш високу специфічність, ніж рівень ПСА в плазмі крові, використання цього показника на практиці стикається з деякими труднощами, що пов'язані

як з інвазивністю і дискомфортом ректальної ультрасонографії, так і суто технічними проблемами точного виміру об'єму простати.

Швидкість збільшення зПСА при щорічному визначенні вважається показником з діагностичними і прогностичними властивостями. ПСА3, що перевищує 0,75 нг/мл, пов'язана з більшим ризиком виникнення онкопатології, ніж у випадку, коли спостерігається менша швидкість зростання ПСА [94, 112]. Слід, правда, зауважити, що застосування цього показника для малого терміна, наприклад менше 2-х років, дає протиречиві результати, мабуть із-за впливу короточасних запальних процесів на динаміку зміни ПСА концентрації [85, 91].

Як виявилось, відсоткове співвідношення вільного та загального (%вПСА) теж може слугувати діагностичним показником, особливо при ранній діагностиці раку простати. Так, показано, що %вПСА має кращу специфічність при його застосуванні для осіб з підвищеним (>4 нг/мл) або умовно нормальним (<4 нг/мл) ПСА [153, 181]. До того ж, %вПСА успішно почали використовувати для побудови прогнозу щодо наявності раку у пацієнтів, які мали спочатку негативні біопсії. З цієї причини %вПСА увійшов як додатковий показник у панель маркерів, що складалась із зПСА, віку та результатів мануального обстеження простати), тим самим значно покращивши прогностичну точність запропонованої на їх основі стандартної номограми для оцінки ризику появи неотрансформації [170, 187].

Комплексований ПСА (кПСА), який визначається, як різниця між зПСА та вПСА або імунологічним методом за допомогою специфічних антигенів. Для клінічного застосування запропоновано нижню критичну межу кПСА, що дорівнює 3,2 нг/мл, при цьому ліміт для зПСА обирався рівним 4 нг/мл. кПСА має дещо кращі характеристики при ранній діагностиці раку простати, ніж %вПСА, хоча на сьогодні його діагностична перевага ще повністю не доведена [84, 210].

Останнім часом для удосконалення ПСА тесту почали використовувати різні форми вПСА, котрі разом з зПСА циркулюють в крові. Більш того, виявилось, що деякі з цих форм є специфічними для онкотрансформації і

тому їх кількість суттєво збільшується при появі злоякісних новоутворень. Це в першу чергу стосується [-2] проПСА, що являє собою білок довжиною в 239 амінокислотних залишків. Ця макромолекула досить стійка і не піддається подальшому розщепленню калікреїном 2 (К2). Головною її відмінністю від молекули кПСА є наявність в її структурі двох додаткових амінокислотних залишків у вигляді лідерного дипептиду. Порівняно з [-2] проПСА кПСА цього лідерного дипептиду не має, тому і містить загалом 237 амінокислотних залишків. Крім [-2] проПСА, ще є [-1] проПСА, [-4] проПСА, [-5] проПСА та [-7] проПСА. Цифра в дужках вказує на довжину лідерного поліпептиду, тобто на кількість амінокислотних залишків в його структурі. Не вдалось знайти [-3] проПСА та [-6] проПСА, можливо, із-за їх нестабільності. Встановлено, що вміст [-2] проПСА в плазмі онкохворого становить 6 %, [-4] проПСА – 10 %, а [-5] + [-7] проПСА – 17 %. Крім проПСА до складу вПСА входить інтактний ПСА (іПСА) та доброякісний ПСА (дПСА). іПСА характеризується наявністю нерозщепленого пептичного зв'язку між лізином у 145 положенні та лізином у 146 положенні. Інтактний ПСА являє собою поліпептид у 232-237 амінокислотні залишки. Відомо, що ПСА спочатку секретується простатою в еякуляторний канал у вигляді препроПСА у 254 амінокислотні залишки, а потім вже розщеплюється під дією калікреїнових протеаз (Кл2 та Кл4). дПСА на відміну від іПСА містить розрив на ділянках між лізином 145 та лізином 146, а також між лізином 182 та лізином 183. дПСА знаходиться у надмірній кількості у хворих з доброякісною гіперплазією простати. Доведено, що всі форми проПСА, крім [-2] проПСА, є достатньо нестабільними і тому схильні до протеолізу та перетворення у кПСА або у [-2] проПСА [23, 24]. В свою чергу кПСА існує у вигляді комплексу активного ПСА з різними протеазними інгібіторами, про що згадувалось вище [115, 138, 203].

Удосконалення та підвищення чутливості методів імунодетекції різних форм (вПСА) дало змогу не тільки визначити ці форми, що зазвичай присутні в зразках на пікограмовому рівні, але й ввести декілька нових прогностичних критеріїв. Так, з'явився концентраційний показник [-2] проПСА, а також % [-

2] проПСА. Перший визначав концентрацію [-2] проПСА в плазмі крові, а другий показував відсотковий вміст [-2] проПСА в загальній кількості вПСА. Крім того, був запропонований так званий „індекс здоров’я простати” (ІЗП), котрий слід підраховувати за спеціальним математичним рівнянням:

$$\text{ІЗП} = ([-2] \text{ проПСА}) / \text{вПСА} \times (\text{зПСА})^{-1/2} \quad [25]. \quad (1.1)$$

На відміну від своїх попередників, таких як зПСА, % вПСА, ПСАШ, ПСАГ, [-2] проПСА та його похідні виявили достатній потенціал, щоб підвищити діагностичну точність ПСА-тестування. В цьому зв’язку була проведена низка досліджень, в яких оцінювали прогностичні та діагностичні властивості запропонованих показників для використання їх як стандартних біомаркерів крові для визначення раку простати. Так, Guazoni G. (2011) із співавторами провели проспективне дослідження серед 268 чоловіків, які не виявили якихось вад при мануальному обстеженні простати (МОП), але на підставі підвищеного вмісту зПСА у крові були направлені на проведення біопсії простати [153, 197]. З них у 107 було діагностовано наявність раку простати (РП). До того ж, виявилось, що пацієнти з РП мали значно вищі показники [-2] проПСА, % [-2] проПСА та ІЗП порівняно з рештою пацієнтів, у кого РП не було гістологічно підтверджено у майбутньому. При проведенні одновимірного математичного аналізу точності прогнозування було доведено, що саме ІЗП та %[-2] проПСА є найбільш надійними прогностичними біомаркерами РП. Використання графіків оцінки функціонального стану пацієнта (ROC-кривих) показало, що найбільша достовірність, котра вимірювалась за допомогою площі під ROC-кривою, притаманна % [-2] проПСА (75,7%) та ІЗП (75,6%), тоді як інші показники їм значно поступались і розміщувались у наступному порядку: вік (63%), ПСАГ (61%), %вПСА (58%) та зПСА (53%). При застосуванні багатовимірного порівняльного математичного аналізу показано, що ІЗП та % [-2] проПСА можуть підвищувати точність діагностичної панелі біомаркерів на базі зПСА,

% вПСА та ПСАГ на 11 % та 10 %, відповідно, за умови їх включення туди [138, 174].

В іншому дослідженні, що проводилось на базі декількох медичних центрів із залученням 756 пацієнтів, також було досягнуто аналогічного зростання прогностичної вагомості ПСА тестування із застосуванням ІЗП та %[-2]проПСА. Так, при 90 % чутливості, специфічність ІЗП та %[-2] проПСА сягала 31% та 33%, відповідно, тоді як для зПСА специфічність була на рівні 10%, а для % вПСА становила 11 %. Багатовимірний математичний аналіз у цьому випадку також довів можливість значно підвищити достовірність діагностичної панелі, що складалась спочатку із зПСА та вПСА, при введенні туди додатково [-2] проПСА або ІЗП відповідно на 12 % та 19 % [175]. Ці дані в повній мірі збігались з тими результатами, що були отримані у паралельних дослідженнях, проведених серед 74 пацієнтів з вмістом зПСА у крові в діапазоні 2,5-10 нг/мл та негативним МОП [198, 231], а також згодом підтверджені двома додатковими дослідженнями, перше з яких було ретроспективним і включало 1362 пацієнта з рівнем зПСА у крові 1,6-8,0 нг/мл, а друге – проспективним і залучило 892 пацієнта з рівнем зПСА в межах 2-10 нг/мл [290]. Також багатообіцяючі результати на користь ІЗП та % [-2] проПСА були отримані і в інших проспективних дослідженнях, де рівень зПСА у пацієнтів перевищував межу в 10 нг/мл [244].

Прогностичний потенціал % [-2] проПСА та ІЗП, що був спочатку перевірений на результатах первинних біопсій, згодом вдалось верифікувати і на повторних біопсіях. В дослідженні, де приймало участь 222 пацієнта, направлених на повторну біопсію, РП був діагностований у 71 особи (31,9 %), у яких значення %[-2]проПСА та ІЗП були значно вищими, ніж у пацієнтів з негативною повторною біопсією. До того ж, діагностична вага вказаних двох показників суттєво перевищувала можливості зПСА, вПСА, %вПСА та [-2] проПСА щодо правильного визначення РП, хоча за своєю ефективністю вони між собою не відрізнялись на статистично достовірному рівні ($p=0,094$). Одночасно було з'ясовано, що як %[-2]проПСА, так і ІЗП можна використовувати не тільки як індивідуальні діагностичні показники,

але й вкупі з іншими біомаркерами, зокрема зПСА, об'ємом простати, % вПСА та ПСАГ, що давало змогу підсилити діагностичну спрямованість маркерної панелі на 8 та 11 %, відповідно [197].

Трохи згодом при оцінці діагностичних характеристик ІЗП та інших біомаркерів в порівняльному аспекті Scattoni з співавторами показали, що саме ІЗП є найбільш точним діагностичним показником для визначення у пацієнтів наявності РП, і підтвердили це за допомогою аналізу результатів первинних та вторинних біопсій [269].

Важливою та невід'ємною рисою оптимального біомаркера для проведення скринінгу РП є його висока чутливість у поєднанні з такою специфічністю, щоб можна було без відчутних наслідків уникнути проведення зайвих та непотрібних біопсій. У теперішній час висновок про доцільність проводити біопсію простати головним чином базується на результатах визначення зПСА у плазмі крові та МОП. Враховуючи недостатню діагностичну спроможність вказаних двох критеріїв, у багатьох медичних центрах продовжується пошук нових біомаркерів, щоб певним чином покращити добіопсійне визначення РП, хоча біопсія, безумовно, залишається у всіх випадках тим обов'язковим золотим стандартом, котрий зрештою і дає беззаперечне право обирати стратегію лікування або шляхом радикального хірургічного втручання, або активного довготривалого спостереження за пацієнтом на підставі щорічних ПСА тестів, МОП та біопсій.

З огляду на це і було проведено Європейське проспективне дослідження на базі декількох медичних центрів за участі 646 пацієнтів з рівнем зПСА у крові в межах 2,0-10,0 нг/мл, що були направлені на біопсію. Паралельне тестування цих хворих на ІЗП з верхньою критичною межею на рівні 27,6 та %[-2] проПСА з верхньою критичною межею, що становила 1,22, встановило, що у випадку використання ІЗП як головного критерія, можна було б уникнути загалом 100 (15,5 %) зайвих біопсій, а в другому випадку і того більше – 111 (17,0 %) непотрібних біопсій, при цьому 90 % раків простати вдалось би точно визначити. В цьому дослідженні специфічність

ІЗП становила 19,4 %, а % [-2] проПСА – 22 %, тоді як зПСА лише 15,7 % [230]. В тому ж самому дослідженні було обстежено 222 пацієнта з повторними 1-2 біопсіями. Щоб досягти чутливості тестування в 90 % для ІЗП та % [-2] проПСА, специфічність цих двох маркерів мала становити 25,5 % та 40,4 %, відповідно. За цих умов нижня критична межа для ІЗП дорівнювала 28,8, а для % [-2] проПСА – 1,23. Сумісне використання ІЗП разом із зПСА або % вПСА дозволило збільшити специфічність цих показників на 31,8 % та 22,5 %, відповідно, а у випадку % [-2] проПСА – на 16,6 % та 7,3 %, відповідно. Одночасно це давало змогу відмовитись від 153 (68,9 %) зайвих біопсій при використанні ІЗП та 116 (52,25 %) необов'язкових біопсій при застосуванні [-2] проПСА [175].

У ще одному дослідженні, яке охопило 354 пацієнта, у яких було взято біопсію простати, вдалось встановити можливість уникнути зайвих біопсій за умови використання ІЗП з верхньою критичною межею в 31,94 та %[-2] проПСА – із значенням верхньої критичної межі рівним 1,21. При цьому чутливість двох біомаркерів була на рівні 90 %, а специфічність дорівнювала приблизно 30 %. Застосування вказаних діагностичних критеріїв дало б змогу уникнути до 19 % непотрібних біопсій [161].

У ретроспективному дослідженні Ito K. зі співав. (2013) було показано, що за умови досягнення 90 % чутливості біомаркером, у якості якого послідовно випробовувались зПСА, %вПСА, %[-2] проПСА та ІЗП, найбільша специфічність була притаманна ІЗП (33,3 %), тоді як перші 3 біомаркери мали специфічність у 20,4 %, 22,0 % та 25,3 %, відповідно [174]. В іншому ретроспективному дослідженні, що проводилось в Азії Ng зі співавторами серед 230 чоловіків з рівнем зПСА в крові 4-10 нг/мл, встановлено найбільшу діагностичну значущість для ІЗП, де площа під ROC кривою (ППК) була найбільшою і дорівнювала 78 %. У випадку %[-2] проПСА ППК зменшувалась до 77 %, а для [-2] проПСА, % вПСА, вПСА та зПСА ще більше – до 65 %, 57 %, 54 % та 55 %, відповідно. Одночасно було показано, що ІЗП мав найбільшу специфічність в 49,7 % при 90 % чутливості, а % [-2] проПСА за таких умов – специфічність лише в 42,1

%. В той же час зПСА та % вПСА мали значно меншу специфічність, що дорівнювала 17,2 % та 11 %, відповідно. Застосування ІЗП та [-2] проПСА зі значенням нижньої критичної межі на рівні 26,54 та 0,99, відповідно, зумовлювало значне підвищення діагностичної вагомості ПСА-тестування та уникнення апріорно багатьох зайвих біопсій [235].

Важливою ознакою %[-2]проПСА та ІЗП як біомаркерів є їх здатність розрізняти агресивні пухлини з індексом Глісона рівним або більшим 7 та достатньо високою клінічною стадією канцерогенезу. В цьому зв'язку Sokoll зі співавторами провели проспективне дослідження зразків крові 560 чоловік, серед яких 43 % мали РП, а інші 57 % його не мали, щоб з'ясувати діагностичну чутливість [-2]проПСА щодо визначення агресивності РП. В результаті вдалось показати існування корелятивного зв'язку між зростанням [-2 проПСА і %[-2]проПСА та підвищенням індексу Глісона у сукупності з погіршенням перебігу хвороби [284]. В іншому дослідженні, що проводилось одночасно в багатьох медичних центрах і охопило загалом 892 чоловіка після біопсії простати, ризик появи пухлин з індексом Глісона вищим чи рівним 7 був в 1,6 рази більшим у пацієнтів зі значенням ІЗП вище 55 порівняно з тими, хто мав ІЗП менше 25 [307]. Цей результат згодом було підтверджено в іншому більш детальному міжклінічному дослідженні із залученням більшої кількості пацієнтів, де було доведено наявність у ІЗП більшої діагностичної потужності порівняно із зПСА та %вПСА щодо ідентифікації агресивних пухлин [167].

Крім того, Guazzoni G. зі співав. (2012) спробували з'ясувати здатність %[-2]проПСА та ІЗП прогнозувати властивості пухлин за допомогою використання висновків патоморфологічного аналізу після радикальної простатектомії [153]. У проспективному дослідженні із залученням послідовно 350 чоловік, що з діагнозом локалізованого РП були прооперовані шляхом здійснення радикальної простатектомії, визначення зПСА, вПСА, %вПСА, [-2] проПСА, % [-2] проПСА та ІЗП проводилось на зразках крові, що були взяті у пацієнтів ще до оперативного втручання. Авторам вдалось показати, що %[-2]проПСА та ІЗП у пацієнтів, які мали злоякісні

новоутворення на стадії pT3 канцерогенезу та індексом Глісона рівним 7 та вище, можуть бути використані для прогнозування агресивності пухлин і як допоміжний засіб при дооперативному консультуванні хворих.

Heidegger I. зі співав. провели аналогічне дослідження у групі з 381 пацієнта, що пройшли радикальну простатектомію з приводу підозри на рак простати. Як виявилось, %[-2]проПСА був значно вищий серед дійсно онкологічних хворих порівняно з тими, що мали доброякісні пухлини, ще за чотири роки до діагностування у них РП [161]. Крім того, було показано, що рівень [-2]проПСА в крові тим більше, чим агресивнішим є РП. Крім того, встановлено, що порогова межа в 22,5 мг/мл у плазмі крові для [-2]проПСА може з достатньою точністю відрізнити локалізований РП від метастазуючого.

Таким чином, вище наведені дані дають всі підстави стверджувати, що % [-2] проПСА та ІЗП не тільки суттєво покращують визначення злоякісних новоутворень у простаті, але й також можуть використовуватись для прогнозування агресивності цих пухлин. Останнім часом з'явилися дані стосовно перспективності залучення [-2] проПСА та інших показників, що створені на його основі, в проведенні активного спостереження хворих на рак простати, що, як відомо, було запроваджено для уникнення надмірного лікування у разі наявності у хворих прогресуючих локалізованих злоякісних новоутворень. [248. 307]. Активне спостереження, як правило, поєднується з контролем рівня зПСА та проведенням біопсії кожні півроку або принаймні кожен рік. В цьому зв'язку показано, що за своєю інвазивністю біопсії можуть спричиняти інфекції, болі, кровотечі тощо, а морфологічний аналіз у 25-40 % хворих занижує стадію пухлини та індекс Глісона. Крім того, інколи із-за мультифокального генезису пухлин та їх внутрішньої гетерогенності традиційні біопсійні методики не можуть надати повної характеристики пухлини. Аналіз зПСА або ПСАШ асоціюються з появою великої кількості помилково позитивних результатів із-за малої специфічності цього тесту. Все це згодом призводить до невірної лікування із-за недооцінки або переоцінки агресивності пухлини.

В роботі Makarova D.V. із співавтором (2009) оцінювали кожен рік рівень [-2]проПСА в крові у поєднанні з проведенням біопсії у 71 хворого, що були задіяні у програму активного спостереження за РП [214]. Показано, що % [-2]проПСА був значно вищий у тих хворих, у кого згодом було отримано несприятливі результати біопсії. В цих же дослідженнях встановлено, що 70% збільшення точності прогнозу щодо появи несприятливої позитивної біопсії відбувається у разі поєднаного виміру [-2]проПСА або ІЗП з визначенням вмісту ДНК у біопсійній тканині [173]. Пізніше було перевірено обґрунтованість цих даних у когорті з 167 онкохворих з довгим терміном спостереження [307], а також у широкомасштабному когортному дослідженні на базі декількох медичних центрів Японії [167].

Нещодавно [-2]проПСА було використано з метою прогнозування появи рецидивів у онкохворих після проведення радикальної простатектомії [115]. Встановлено, що в цьому випадку приблизно у 20 % прооперованих пацієнтів виникає біохімічний рецидив (БР), що має прояв у збільшенні в три рази найменшого рівня ПСА після РП або в послідовному виявленні ПСА в крові в концентраціях більше 0,2 нг/мл. Сучасні методи зараз вже дозволяють визначати ПСА на рівні 0,1 нг/мл [134]. ПСА такої концентрації отримав назву ультрачутливого ПСА (уПСА). Дослідження було проведено в групі із 106 пацієнтів, котрі пройшли радикальну простатектомію із-за наявності у них РП високого ризику (pT3/pT4 або позитивні краї). Встановлено, що [-2]проПСА після РП підвищувався у всіх хворих протягом року незалежно від зростання уПСА та появи БР. На відміну від [-2]проПСА уПСА у хворих протягом перших 3-х місяців спочатку трохи зменшувався або перебував на сталому рівні, а вже потім починав зростати. В цьому зв'язку використання [-2] проПСА як прогностичного маркера щодо рецидивування злоякісних новоутворень та появи БР ще потребує додаткових уточнень.

Окрім ПСА та його ізоформ, важливим біомаркером РП вважається калікреїн 2 (Кл2), що продукується клітинами залозистого епітелію простати. Кл2 – це серинова протеаза, яка за своїм амінокислотним складом на 80 % подібна до ПСА. Рівень Кл2 в простаті, сім'яній плазмі та крові складає лише

1 % від ПСА. Натомість, кількість Кл2 зумовлених РНК-транскриптів становить 10-50 % від кількості ПСА-зумовлених РНК-транскриптів, що вказує на можливі відмінності в стабільності РНК-транскриптів обох генів. До того ж, показано, що експресія гену Кл2 при розвитку канцерогенезу порівняно з ПСА значно зростає [79, 206]. Крім того, встановлено зв'язок рівня Кл2 із розростанням злоякісної пухлини за межі капсули та загальною масою пухлини, яку вилучають при простатектомії [157]. Це дало змогу використати Кл2 як незалежний прогностичний біомаркер. Так, в когорті з 867 чоловіків з рівнем ПСА ≤ 10 нг/мл прогностична точність щодо біохімічного рецидивування після простатектомії для Кл2 становила 0,721, тоді як у разі уПСА – 0,691 [292]. Різниця у прогностичній ефективності в іншому дослідженні ще більше зростала і становила для Кл2 0,730, а для уПСА – 0,599 [294].

Дуже корисним стало введення показника Кл2 до різних діагностичних та прогностичних біомаркерних серій, або панелей. Так, комбінація з зПСА, вПСА та Кл2 виявилась дуже ефективною для виявлення хворих зі злоякісними новоутвореннями у простаті при проведенні первинного огляду пацієнтів та скринінгу, що є вкрай важливим, оскільки застосування такого підходу не потребує проведення МОП та отримання постмасажної сечі [78, 156].

Групою авторів була запропонована статистична модель для прогнозування результатів біопсії простати, до якої було введено такі показники – вік, результат МОП, зПСА, вПСА, інтактний ПСА (іПСА) та Кл2. На підставі аналізу результатів рандомізованого дослідження щодо скринінгу РП в Гетеборзі показано, що серед 1000 чоловік з підвищеним ПСА застосування моделі дозволило зменшити загальну кількість біопсій на 573, при цьому було втрачено лише невеличку кількість непомічених раків (31 із 152, що мали низький індекс Глісона, та 3 із 40 з високим показником) [315].

В іншому дослідженні аналогічне зменшення біопсій на 1000 обстежених чоловік супроводжувалось втратою 54 із 177 пухлин на ранній стадії та 12 із 100 пухлин на пізній стадії [143, 316].

В наступному дослідженні було доведено, що використання серії з 4-х калікреїнів разом з Кл2 значно зменшує необхідність проведення повторної біопсії – на 82 %, що помітно перевищує ефективність розробленої до того номограми для прогнозування результатів другої біопсії після негативної першої [154]. Попередня номограма була побудована з урахуванням сімейної історії, зПСА, ПСАШ, ПСАГ, результатів біопсії, кількості позитивних зразків тощо [278-280, 105].

Ще одним важливим молекулярним біомаркером РП є простатоспецифічний мембранний антиген (ПСМА). Спочатку ПСМА був відкритий як білок, що містився в мембранах клітин раку простати людини (LNCaP), але згодом з'ясувалось, що він також присутній і в епітеліальних клітинах передміхурової залози і навіть в клітинах інших органів, зокрема нирок та товстої кишки [99, 169].

ПСМА має два ферментативні центри, тому може виконувати роль як карбоксипептидази, так і фолатгідролази, що дає йому можливість послідовно відщеплювати термінальні глютамінові кислоти від фолату. Horoszewics J.S. (1987) зі співав. встановили, що експресія ПСМА посилюється в епітеліальних клітинах простати при злоякісній трансформації порівняно з тим, що відбувається в разі виникнення доброякісної пухлини [169]. Підвищення рівня ПСМА корелювало з індексом Глісона та стадією розвитку пухлини, особливо у випадку гормоно-нечутливої хвороби [216]. Однак, є дані, що заперечують можливість використовувати ПСМА для скринінгу раку простати, оскільки його чутливість не набагато перевищує ПСА [193]. В той же час був розроблений спеціальний імурадіографічний тест під назвою ProstaScint, який значно перевищує інші тести за своєю чутливістю (75%) та точністю (81%) визначення рецидивування ракових клітин після локальної хірургії, а також їх розповсюдження у локальні та регіональні лімфовузли. Для порівняння, застосування одночасно комп'ютерної томографії, ультразвукової діагностики та магнітного резонансу дає точність не більше 48 %. Крім того, ПСМА, що визначається за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції, що поєднана зі зворотною

транскрипцією (ЗТ-ПЛР), стає у пригоді для ідентифікації циркулюючих в крові ракових клітин, особливо при поєднанні з ПСА ЗТ-ПЛР. Чутливість методу становить більше 65 % [129].

Ще одним перспективним біомаркером слід вважати α -метиацил-КоА-рацемазу (АМАКР). Цей фермент приймає участь у окислювальному метаболізмі та синтезі розгалужених жирних кислот. Його ген значно активується і посилює свою експресію у аденокарциномних клітинах, що дуже легко виявити за допомогою ЗТ-ПЛР. В той же час зниження рівня АМАКР вказує на появу метастазів та біохімічного рецидиву. АМАКР широко використовується як імуногістологічний маркер для чіткого визначення стадії пухлини при патологічному аналізі біопсії [260].

Антиген раннього раку простати (АРРП) є протеїном ядерного матриксу, до котрого останнім часом було прикуто багато уваги, що згодом втілилось у знайдення АРРП-2, який нібито міг розрізнити локальні пухлини від поширених [200]. Але згодом автори відмовилися від свого відкриття. В інших роботах було показано, що АРРП однаково експресується як в злоякісних, так і в доброякісних пухлинах [310]. Проте, останні дані вказують на суттєве зростання концентрації АРРП в клітинах РП у кореляційній залежності від стадії розвитку пухлини [254, 335]. Безумовно, потрібні ще додаткові дослідження, щоб зробити остаточний висновок щодо придатності цієї молекули для біомаркування РП.

В літературі зустрічається багато повідомлень про зв'язок РП з експресією інсуліно-подібного ростового фактору (ІРФ), його рецепторів та зв'язуючихся з ним білків [81]. Деяким авторам вдалось встановити зв'язок між зростанням ризику утворення РП та підвищенням рівня ІРФ в плазмі крові. Однак цей тест за своєю ефективністю не перевищує ПСА-тесту. Більшій значущості для біомаркування має аналіз вмісту зв'язуючихся з ІРФ протеїнів (ІРРЗБ), зокрема ІРРЗБ-2. Останній, як відомо, суттєво підвищується в крові онкохворих, причому зворотно корелює з агресивністю хвороби, індексом Глісона та метастазуванням [277]. ІРРЗБ-3 також зменшується при розвитку метастазів, але все одно перебуває в крові на

більш високому рівні, ніж у здорових пацієнтів. Використання одночасно IPR3B-2 та IPR3B-3 для постопераційного прогнозу та оцінки ризику рецидивування хвороби вважається досить перспективним [273].

Трансформуючий ростовий фактор $\beta 1$ (ТРФ- $\beta 1$) відіграє значну роль у регуляції клітинної проліферації та диференціації, а також ангиогенезу [267]. Встановлено існування певної кореляції між вмістом ТРФ- $\beta 1$ в клітинах РП, з одного боку, та стадією пухлини і індексом Глісона, з іншого боку [276]. До того ж, показано, що збільшення циркулюючого в крові ТРФ- $\beta 1$ вказує на високий ризик біохімічного рецидивування, а також екстракапсулярного поширення пухлини на сім'яні везикули, лімфатичні вузли з подальшим метастазуванням у кістки [280]. На жаль, деякими іншими дослідженнями цього не було підтверджено [324].

Інтерлейкін-6 (ІЛ-6) являє собою цитокін з великим різноманіттям функцій, що охоплюють гематопоез та імунну відповідь. ІЛ-6, як було показано, стимулює ріст в андроген-незалежних лініях клітин раку простати (LNCaP). При збільшенні агресивності злоякісних новоутворень в простаті, що поєднується з підвищенням індексу Глісона біопсійних зразків, в крові виявляється зростання циркулюючого ІЛ-6 та його рецептора [121, 276]. На цій підставі Kattan зі співавторами створили прогностичну номограму, куди разом із рівнем ПСА, клінічною стадією пухлини та індексом Глісона додали у якості додаткових змінних ще доопераційну концентрацію ТРФ- $\beta 1$ та розчинного рецептора до ІЛ-6 у крові. Показано, що розроблена нова номограма значно перевищує за своєю ефективністю попередні номограми і краще прогнозує ризик поновлення хвороби на протязі 5-ти років після радикальної простатектомії [184].

Zn- $\alpha 2$ глікопротеїн (ЦАГ) має молекулярну вагу в 41 кДа і кристалічну структуру подібну до речовин, що належать до класу 1 головного комплексу гістосумісності. ЦАГ як молекула з біохімічною активністю стимулює розщеплення ліпідів в адипоцитах і, можливо, приймає участь у розвитку кахексії, загального виснаження та значної втрати ваги, що зазвичай спостерігається у онкохворих [116]. Встановлено наявність ЦАГ у різних

рідинах тіла – у крові, сечі, сім'яній плазмі, цереброспинальній рідині тощо – за норми, причому у крові концентрація циркулюючого ЦАГ становить 40 мг/мл. У онкохворих на РП спостерігається помітне зростання концентрації ЦАГ і вона може доходити до позначки в 120 мг/мл [128]. В роботі Bondar O.P. із співав. (2007) за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією було доведено, що концентрація ЦАГ в крові здорових пацієнтів знаходиться на рівні $36,5 \pm 1,4$ мг/л, у пацієнтів з доброякісними пухлинами $62,1 \pm 3,3$ мг/л, а у онкохворих на РП – $75,9 \pm 2,4$ мг/л, що вказує на існування статистично достовірних відмінностей між хворими на РП та здоровими чоловіками [82]. Одночасно не було встановлено статистично достовірних відмінностей між пацієнтами з доброякісними пухлинами та онкохворими, а також здоровими чоловіками.

Загально відомо, що ангіогенез – це обов'язкова умова для розвитку злоякісної неопластичної трансформації, тоді як плазміноген-активуюча система (ПАС) відіграє в цьому процесі найважливішу роль. ПАС складається з урокінази плазміногенового активатора (уПА), рецептора уПА (уПАР) та інгібітору плазміногенового активатора типу 1 (ПАІ-1) [219]. Підвищення активності уПА та збільшення кількості уПАР корелює зі спроможністю пухлини утворювати власну судинну систему та продукувати метастази. Урокіназа як у вільному стані, так і в комплексі з рецептором здатна перетворювати неактивний плазміноген у протеолітично активний плазмін, який розщеплює екстрацелюлярний матрикс, тим самим створюючи передумови до ангіогенезу та метастазування [186]. Тому інгібування ферментативної активності уПА та кількісне зменшення уПАР, в свою чергу, пригнічує ангіогенез та метастазування. Дослідження встановили, що зв'язування уПА з ПАІ-1 призводить до зменшення розмірів пухлин [228]. Однак вважається, що роль ПАІ-1 полягає не тільки в пригніченні протеолізу, оскільки експресія ПАІ-1 у ракових клітинах підвищується майже в 10 разів порівняно з нормою, а це зрештою зумовлює посилення рухливості ракових клітин із-за взаємодії ПАІ-1 з вітронектином [279]. Натомість занадто високі концентрації ПАІ-1 пригнічують ангіогенез. Це явище отримало назву ПАІ-

парадоксу. Тому найбільш небезпечною та сприятливою для розвитку канцерогенезу простати є ситуація помірного збільшення ПАІ-1 [144].

Показано, що уПАР може бути представлений двома розчинними формами – інтактною та розщепленою, причому поява в крові відокремленого домену I та зв'язаних разом доменів II та III свідчило на користь виникнення злоякісної неотрансформації. Застосування імуногістохімічної ідентифікації фрагментів уПАР разом з уПА та ПАІ-1 в зразках вилученої після радикальної простатоектомії ураженої тканини дозволило з великою ймовірністю прогнозувати агресивність пухлин, їх здатність до повторного клінічного рецидиву та метастазування. В той же час підвищені концентрації уПА та уПАР в крові перед операцією вказують на можливість існування віддалених метастазів, які мають на даний момент певний візуальний або біохімічний прояв, та таких, що такого прояву не мають і є тимчасово прихованими, або мовчазними [293].

Останнім часом був розроблений спеціалізований фотосенсибілізатор чутливий до уПА. В ракових клітинах цей агент під дією уПА активується, перетворюючись у фоточутливу молекулу, що дає можливість вибірково вбивати пухлинні клітини шляхом фототоксичного ефекту при загальному опроміненні організму [255].

EN-2 протеїн за останніми дослідженнями є дуже перспективним для розробки діагностичного тесту на РП із застосуванням звичайної сечі, а не постмасажної, причому в перших роботах стверджували, що він є більш надійним біомаркером, ніж ПСА разом з МОП. Хворі на РП мають підвищену експресію EN-2 протеїну в клітинах простати порівняно зі здоровими чоловіками, причому це певним чином корелювало з об'ємом простати. Однак здатність цього біомаркера розрізняти агресивні пухлини від інтактних ще має бути доведена [230]. Крім того, останнім часом з'явилися вказівки на те, що вміст EN-2 у сечі пацієнтів з аденокарциномою, карциномою та здорових чоловіків майже не розрізняється. Відмінності ставали помітними лише при застосуванні постмасажної сечі [217], що

ставить під сумнів переваги цього біомаркера перед попередніми, котрі вже пройшли довготривалу клінічну перевірку.

1.2 Низькомолекулярні біомаркери небілкової природи

Вперше присутність цитрату в спермі вдалось показати Schersten в 1929 році, причому цей вчений довів, що цитрат походить з передміхурової залози. В 1969 р. Cooper та Infeld встановили, що цитрат можна використовувати для діагнозу рака простати, оскільки його концентрація у нормальній простаті та за умов виникнення доброякісної гіперплазії є достатньо високою (не менше 100 мМ), в той час як при злоякісній неотрансформації вміст цитрату зменшується зразу на декілька порядків. В 1979 р. Costello зі співавторами підтвердили це повідомлення, а також шляхом біохімічного визначення цитрату в спермі та простатичній рідині довели, що цитрат може слугувати діагностичним маркером аденокарциноми [108, 110]. Подальші дослідження з використанням ¹H-ЯМР встановили, що у онкохворих на РП спостерігається зменшення цитрату в сім'яній плазмі та постмасажній сечі майже в 2,7 рази порівняно зі здоровими чоловіками [188]. В іншому дослідженні цим же методом було показано, що в разі появи аденоми концентрація цитрату в сім'яній плазмі теж помітно відрізняється від норми [74].

Вимірюючи концентрацію іонів кальцію, магнію, калію, натрію, хлору, цинку та деяких інших аніонів та катіонів в секреті простати в нормі та за умов її ураження аденокарциномою Costello L.S. (2009) помітив, що суттєве зменшення концентрації цитрату супроводжується також і помітним зниженням концентрації калію, кальцію, магнію, цинку і, навпаки, збільшенням вмісту хлору в секреті [110]. Поглиблений аналіз показав, що значне падіння концентрації цинку відбувається лише у разі виникнення аденокарциноми і знаходиться в межах 2-100 мкг/мл, тоді як у здорових чоловіків, при доброякісній гіперплазії та простатиті середнє значення концентрації цинку перебуває на рівні 500 мкг/мл секрету. З біохімічної точки зору такі розбіжності можна пояснити тим, що за умов розвитку

непластичної трансформації порушується структура і, відповідно, активний центр мембранозв'язуючого транспортера цинку з міжклітинної рідини у клітину і тим самим руйнується існуючий у неракових клітинах іонний градієнт цинку. В свою чергу, зменшення концентрації цинку в клітині призводить до відокремлення іонів цинку від сульфгідрильних груп активного центру ферменту цис-аконітази, що відповідає за перетворення цитрату в ізоцитрат в циклі трикарбонових кислот. В результаті припинення інгібування цис-аконітази цитрат починає перетворюватись в ізоцитрат, і тому його концентрація також різко зменшується. З огляду на вищенаведене, цинк був запропонований як додатковий та допоміжний біомаркер для визначення онкотрансформації в простаті.

Група норвезьких вчених на чолі з Giskeodegard, працюючи на шматках пухлин, вилучених у онкохворих під час радикальної простатектомії, показали за допомогою магнітного резонансу високої чутливості, що зростання агресивності пухлин, котре віддзеркалюється у відповідному збільшенні індексу Глісона, супроводжується порівняно з індолентними пухлинами значним зменшенням не тільки цитрату, але й сперміну ($p=0,0044$), а також зростанням співвідношення [загальна кількість сперміну + креатин+ поліаміни/цитрат] (СКП/Ц) з $p=2,17 \cdot 10^{-4}$ [146].

Згодом цитрат та спермін, а також міоїнозитол були запропоновані як компоненти біомаркерної панелі для прогнозування ризику виникнення раку простати. Головною перевагою цієї серії біомаркерів була її незалежність від віку пацієнтів, а також висока специфічність (до 60 %), що поєднувалась з чутливістю в 90 % [275].

Те, що концентрація холіну зростає відповідно з агресивністю пухлин, було показано в роботі [80]. Натомість більш інформативним з цієї точки зору виявився саркозин, який походить від холину і являє собою N-метилгліцин. В нормі саркозин диметилується в гліцин шляхом окислювального процесу за участі дегідрофолату та ФАДН₂ залежної саркозин-дегідрогенази. В роботі Sreekumar A. із співав. (2009) було показано, що концентрація саркозину значно зростає в простаті за умов

метастазування пухлини [286]. Однак вимірювання саркозину в крові не виявило суттєвих розбіжностей між здоровими пацієнтами та онкохворими [297]. Згодом також не вдалось використати саркозин при його визначенні у сечі для визначення появи аденокарциноми та прогнозування її агресивності [96]. В той же час в іншому дослідженні було показано, що при використанні рідинної хроматографії у комплексі з тандемною мас-спектрометрією у сечі все ж таки вдається спостерігати помітні відмінності у кількості саркозину між здоровими чоловіками та онкохворими. Подальше удосконалення методу визначення саркозину в сечі за допомогою високоефективної рідинної хроматографії у поєднанні з електрохімічним аналізом елюента дало змогу довести ліміт визначення саркозину до 110 нМ, що стало достатнім для точного аналізу визначення саркозину у сечі онкохворих.

1.3 Генетичні маркери раку простати

Геномний аналіз широко використовується для визначення різних біомаркерів при розвитку онкопатології, оскільки експресія цих біомаркерів не змінюється з віком пацієнта, як це спостерігається зазвичай у випадку з ПСА.

Одним з найпоширеніших і добре себе зарекомендувавших генетичних маркерів є антиген раку простати-3 (АРП-3), ген якого експресується лише в тканині простати, причому при виникненні злоякісної неопластичної трансформації експресія цього гену зростає в 70-100 разів. Молекулярний продукт гену АРП-3 являє собою поліаденіловану матричну РНК, що згодом не транлюється у білок. Сам ген містить чотири екзони і три інтрони. Продукт гену АРП-3 визначається в осаді постмасажної сечі за допомогою ПЛР у поєднанні із зворотною транскрипцією [164]. В двох когортних дослідженнях, що були проведені в Канаді та Австрії, АРП-3 протестовано на предмет його потенційних можливостей як діагностичного біомаркера [142, 240, 306]. Більш ніж 700 чоловік здали постмасажну сечу та одночасно зробили біопсію простати з тим, щоб можна було встановити існування кореляцій між концентрацією АРП-3 в сечі, з одного боку, та стадією

онкозахворювання і його агресивністю відповідно до індексу Глісона, з іншого боку. В першому дослідженні чутливість тесту становила 66 %, а специфічність – 82 %, тоді як в другому 76 % та 89 %, відповідно. Автори запропонували специфічний індекс АРП-3, що визначався як співвідношення ідентифікованих копій м-РНК індукцибельного гену АРП-3 до ідентифікованих копій м-РНК гену ПСА, що показує зміну експресії гену АРП-3 в раковій тканині, порівняно з тим, що спостерігається при доброякісній гіперплазії або в нормальній тканині. До того ж, встановлено існування чіткої кореляції між величиною індексу АРП-3 і ризиком виникнення РП. Так, коли індекс АРП-3 становив менше 5 ймовірність появи РП становила 14 %. У разі збільшення індексу АРП-3 до 100 ризик появи РП зростав до 69 %. Це дало змогу стверджувати про доцільність використання індексу АРП-3 як прогностичного біомаркера у пацієнтів з першою негативною біопсією або взагалі до взяття біопсії [117, 261]. Крім того, індекс АРП-3 можна застосувати для визначення агресивності пухлин та вибору методу лікування або шляхом тривалого спостереження за хворим, або здійсненням радикальної простатектомії [232]. З огляду на це, у проспективному дослідженні показано, що завдяки застосуванню індексу АРП-3 у хворих з підвищеним значенням ПСА у крові вдається суттєво зменшити кількість непотрібних біопсій [111]. Однак деякі причини гальмують поширення цього тесту у клініках. По-перше, достатньо висока його вартість, по-друге, не чітке визначення порогової межі для індексу АРП-3, по-третє, наявність окремих випадків, коли у агресивних пухлин визначається малий індекс АРП-3, а не високий, як це мало би бути [249].

При розвитку РП часто відбувається злиття генів, наприклад *TMPRSS2*, що міститься на 21 хромосомі (21q22) та *ERG*, що знаходиться поруч (21q22), а також *ETV1* (7q21), *ETV4* (7q21) та *ETV5* (3q27). Показано, що *TMPRSS2-ERG* об'єднання має місце у більш ніж 50% європеоїдів хворих на РП [131]. Відомо, що ген *TMPRSS2* відповідає за трансмембранну серінову протеазу-2, що є андроген-чутливою. Ген *ERG* кодує протеїн, що діє як регулятор транскрипції, причому його надекспресія може спричинити розвиток

андрогенової незалежності у пухлинах. Безумовно, утворення злиття генів може порушувати здатність клітин до диференціювання у нормально функціонуючі епітеліальні клітини простати правильної форми, тим самим зумовлюючи перетворення окремих ділянок периферичної зони передміхурової залози у скупчення дезорганізованої тканини [331]. Виявити генне злиття можна шляхом проведення аналізу сечі неінвазивним методом. Так, було показано, що у 42 % пацієнтів з локалізованим РП спостерігається таке злиття генів, причому, як правило, воно асоціювалось з подальшим прогресуванням хвороби.

В довготривалому когортному дослідженні проводилось спостереження за 1180 хворими на РП протягом 12,8 років після проведення радикальної простатоектомії. Було показано існування кореляції між появою TMPRSS2-ERG злиття генів та стадією канцерогенезу. Такого ж результату було досягнуто при проведенні аналізу 5074 чоловік [246, 271]. Hessels D. зі співав. (2012) встановили, що використання комбінації АПІ-3 разом з генним об'єднанням TMPRSS2- ERG може підвищити чутливість діагностичного тесту з 37 % до 73 % і з більшою ймовірністю вказувати на необхідність проведення повторної біопсії [164]. В роботі Salami S.S. із співав. (2013) показано, що додавання до попередніх двох біомаркерів ще й ПСА значно підвищує специфічність тесту і доводить її до 90% при чутливості у 80% [263]. Не зважаючи на ці явні переваги застосування генного об'єднання TMPRSS2- ERG з іншими біомаркерами для діагностики та прогнозування ризику виникнення РП, тест не було широко впроваджено в клінічну практику із-за того, що генне об'єднання TMPRSS2- ERG поширено головним чином серед європейців, а у інших народів зустрічається значно рідше, зокрема у китайців з ймовірністю лише у 18,5 % [251].

Ген транскрипту 1 легеневої аденокарциноми (MALAT1) був першим геном, що давав змогу прогнозувати метастазування раку легенів [179]. Трохи згодом активність цього гену було встановлено і у хворих на РП [181], причому кінцевий його продукт являв собою довгу м-РНК нездатну до трансляції. Виявилось, що у плазмі крові онкохворих з РП присутній також і

міні фрагмент цієї мРНК, який дозволяє чітко відрізняти онкопатології від інших хвороб простати та норми.

Гени-супресори клітинного росту BRCA1 та BRCA2, як було встановлено, мають великий вплив на утворення агресивних пухлин, чому в рівній мірі сприяє поява в них генних мутацій та їх інактивація [92, 126].

Liong M. L. зі співав. (2012) застосували мікроарей-аналіз зразків плазми крові здорових чоловіків та хворих на РП з метою виявлення прогностичної панелі генів, котрими зрештою виявились 7 генів, а саме CTAM, CXCR3 (хемокіновий рецептор 3), FCRL3 (Fc-рецептор 3), KIAA1143, KLF12 (Крупель-подібний фактор12), TMEM 204 (трансмембранний протеїн 204), SAMS1 (SH 3 домен разом з сигналом ядерної локалізації 1) [207]. Специфічність тесту становить 80 % при чутливості у 83%. Вказані вище гени, як вдалось встановити, задіяні у регуляції імунної відповіді, хемотаксису та канцерогенезу. В іншому дослідженні була розроблена мультифакторна панель, що складалась з 4-х генів, а саме APM1 (PCA3), SPINK 1, GOLPH 2 та TMPRSS2-ERG. Специфічність біомаркерної панелі сягала 76% при чутливості в 65,9 %. Застосування тесту проводилось з використанням постмасажної сечі [197].

1.4 Епігенетичні біомаркери раку простати

Гіперметилування коротких послідовностей, до яких відносяться динуклеотидні повтори CpG, є головною рисою інактивації генів шляхом виключення їх промотора з процесу впізнавання та приєднання РНК-полімерази, що відтак зумовлює припинення транскрипції на цьому опероні [283]. Дуже часто таке явище спостерігається у генів-супресорів пухлинного росту. Через те значно зростає небезпека виникнення неопластичної трансформації.

На сьогоднішній день точно встановлено, що гіперметилування гену глутатіон S-трансферази (GSTP1) має місце у 90 % хворих на РП [147]. У дослідженні, де було проаналізовано 118 аденокарцином, а також 38 інтраепітеліальних неоплазій з високим індексом Глісона та 30 доброякісних

гіперплазій простати, продемонстровано, що якщо вимірювати GSTP1 одночасно з геном аденоматозного поліпозу клітин (APC), то це дозволяє проводити визначення аденокарцином з 98,3 % чутливістю у поєднанні зі 100 % специфічністю [88]. Створення панелі біомаркерів на основі GSTP1, APC та гену простагландин-ендопероксид синтетази 2 (PTGS2) сприяло проведенню чіткої діагностики РП та ДГП з чутливістю в межах 71,1–96,2% та специфічністю 92,9–100% [326].

Іншим епігенетичним маркером є ген протокадхеріну 8, який відіграє важливу роль в ініціації і прогресії декількох видів раку у людей. Останнім часом з'явилися дані на користь його участі у розвитку РП. У роботі Wen-Bin N. із співав. (2014) показано, що при РП відбувається метилування промоторної ділянки цього гена, причому це в значній мірі корелювало з підвищеним рівнем ПСА та більшою агресивністю пухлин [321]. У таких хворих значно підвищувався період ремісії після хірургічного втручання. Автори запропонували використовувати протокадхерін 8 як незалежний діагностичний біомаркер.

Відомо, що мікроРНК (міРНК) являють собою малі РНК довжиною в 22 пари основ (ПО), що не транскрибуються. МіРНК регулюють транскрипцію та трансляцію більш, ніж 60% білок-кодуючих генів, а тому є потенціальними маркерами неотрансформації та метастазування [95, 172]. Показано, що міРНК-21, міРНК-125в, міРНК-221 та міРНК-222 значно посилюються у своїй експресії при виникненні злоякісної неопластичної трансформації підвищеної агресивності, причому міРНК-21 відіграє роль регулятора пухлинного росту шляхом інактивації гену PTEN (кодує фосфатазу і гомолог тензину), що є супресором розвитку пухлин [298]. На базі міРНК була розроблена діагностична панель, до якої увійшли 5 міРНК (let-7, let-7e, miR-30c, miR-622 та miR-1285), яка давала змогу чітко розпізнати диференційовані РП від ДГП та норми. Поєднання тесту з ПСА підвищило його ефективність [330].

1.5 Додаткові прогностичні фактори ризику виникнення раку простати

В серії епідеміологічних досліджень спробували оцінити вплив віку пацієнта, його національності та расової приналежності, а також схильності прямих родичів до РП, наявності генного поліморфізму онкомаркерів в геномі на утворення злоякісних пухлин.

Чітко доведено, що ризик виникнення РП у чоловіків 70-79 років збільшується майже в 1000 разів порівняно з чоловіками 30-39 років [83]. Крім того, встановлено, що у чоловіків-негрів РП виникає частіше, ніж у білих людей [257]. Вище згадувалось, що мутація TMRSS2-ERG головним чином превалює у людей європеїдної раси, що походять з Кавказу, а у інших національностей зустрічається рідше.

Наявність позитивної сімейної історії щодо випадків РП у прямих родичів, особливо серед братів та у батька посилюють схильність до РП. Як було встановлено при проведенні аналізу сімейних історій протягом 1966-2002 років у двох численних когортах чоловіків, відносний ризик (ВР) виникнення РП становив від 1,31 до 1,47. При виникненні РП у рідних братів ВР значно зростає порівняно з тим, коли хворіє лише батько [304, 305].

За допомогою сегрегаційного аналізу, який дозволяє встановити генну детермінованість РП, було показано, що РП має змішану детермінованість, котра може бути зумовлена як декількома головними аутосомними генами домінантної чи рецесивної природи, так і полігенною спадковістю, що базується на появі 50 поодиноких нуклеотидних мутацій в різних генах. В цьому зв'язку було показано, що носії мутацій гену HOXB13–G84E та G135E – мають підвищений ВР виникнення РП в межах 3,3–20,1 [327].

Підсумок. Безумовно, рак простати являє собою безперечну загрозу для чоловічого населення планети, оскільки він посідає друге місце серед найбільш поширених раків, причому є шостою з тих причин, що спричиняють смерть у чоловіків. В 2008 р. було діагностовано 914 000 нових випадків виникнення РП, а також 258 000 смертей з його причини протягом року. Найчастіше РП зустрічається в Австралії та Новій Зеландії, трошки

поступаються за цим показником Північна Америка та Західна Європа. Відповідно до стандартизованого за віком показника, у вищеперелічених регіонах патологія зустрічається більш, ніж у 80 осіб на 100 000 населення. В Азії цей показник значно нижчий і дорівнював менш, ніж 8 випадкам на 100 000 населення в 2008 році [135, 177]. Між тим, останнім часом спостерігається збільшення частоти появи РП в азіатських країнах. Так, в Гонконзі частота РП зросла протягом 1973-2002 років майже у вісім разів і досягла значення в 21,5 на 100 000 населення. Це пов'язують з поширенням євро-американського стилю харчування, а також впровадженням чутливих біотестів [113].

З огляду на все вищенаведене, слід очікувати, що проблема РП в Україні теж залишається невирішеною. Це пов'язано, в першу чергу, з тим, що в країні ще не запроваджено обов'язкового скринінгу населення за допомогою ПСА. По-друге, застосування інших, більш інформативних біомаркерів стикається з помітними труднощами із-за високої ціни аналізів, проведення яких за умов поширення економічної кризи стає недоступним для більшості чоловіків. По-третє, слід пам'ятати, що територія України у більшості регіонів забруднена радіонуклідами, важкими металами та іншими токсичними хімічними речовинами. Через це у чоловіків з підвищеною частотою з'являються інтраепітеліальні неоплазми простати та зменшується концентрація цитрату у постмасажній сечі, що є також свідченням підвищеної схильності до неопластичного переродження простати.

В цьому зв'язку стоїть завдання розробки дешевих біомаркерних панелей високої ефективності, оскільки застосування поодиноких біомаркерів, як це було доведено вище, не дає достатньої як діагностичної, так і прогностичної точності.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Основною базою дисертаційного дослідження був ДУ «Інститут урології НАМН України» (відділ відновної урології та новітніх технологій). Програмне вирішення задач роботи стосовно вивчення генетичних маркерів РПЗ обумовило необхідність залучення співробітників Інституту молекулярної біології і генетики НАН України. З метою розробки, тестування та верифікації нових діагностично-прогностичних біомаркерів (РСА3 – простато-канцер антиген 3, phi – індекс здоров'я простати) – ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України».

Співпраця з установами здійснювалась на договірній основі.

Вирішення проблеми покращення якості надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ потребувало системного підходу. Відповідно до нього робота мала дві складові: епідеміологічну та клінічну. Обґрунтуванням останньої є відоме положення, за яким результати такого дослідження вважаються базовими. Адже організація та проведення найбільш доцільних заходів, як наслідку клінічних наукових розробок, в даному випадку по покращенню діагностики та лікуванню, цілеспрямовано здійснюватимуться в адміністративних територіях із несприятливою в них ситуацією за поширеністю патології та показниками ефективності медичної допомоги. Варто підкреслити, що висновки, за аналізом епідеміологічного дослідження, набувають свого належного значення власне на другому етапі, коли, по завершенню клінічної роботи, обґрунтовані нові дані, використання яких на практиці позитивно вплине на якість діагностики та лікування хворих на РПЗ. Зазначене обумовило послідовність викладення первинного матеріалу кожної складової.

В клінічному дослідженні приймало участь 333 чоловіків, які отримували стаціонарне лікування чи проходили комплексне обстеження в

базовому закладі в 2013 – 2016 роках. Від усіх була отримана письмова згода на участь в дослідженні, яка схвалена та затверджена комісією з питань етики при ДУ «Інститут урології НАМН України». Критерії включення: чоловіки віком 45 – 84 років із скаргами на розлади сечовипускання без суттєвих супутніх захворювань (ЦД, інфаркт, інсульт) та півнями зПСА ≤ 20 нг/мл; критерії відбору для модифікованої ендоскопічної РПЕ хворі на РПЗ з поєднаною ДГПЗ і об'ємом ПЗ ≥ 80 см³.

Розподіл первинного клінічного матеріалу для вирішення задач дослідження представлений на рис. 2.1.

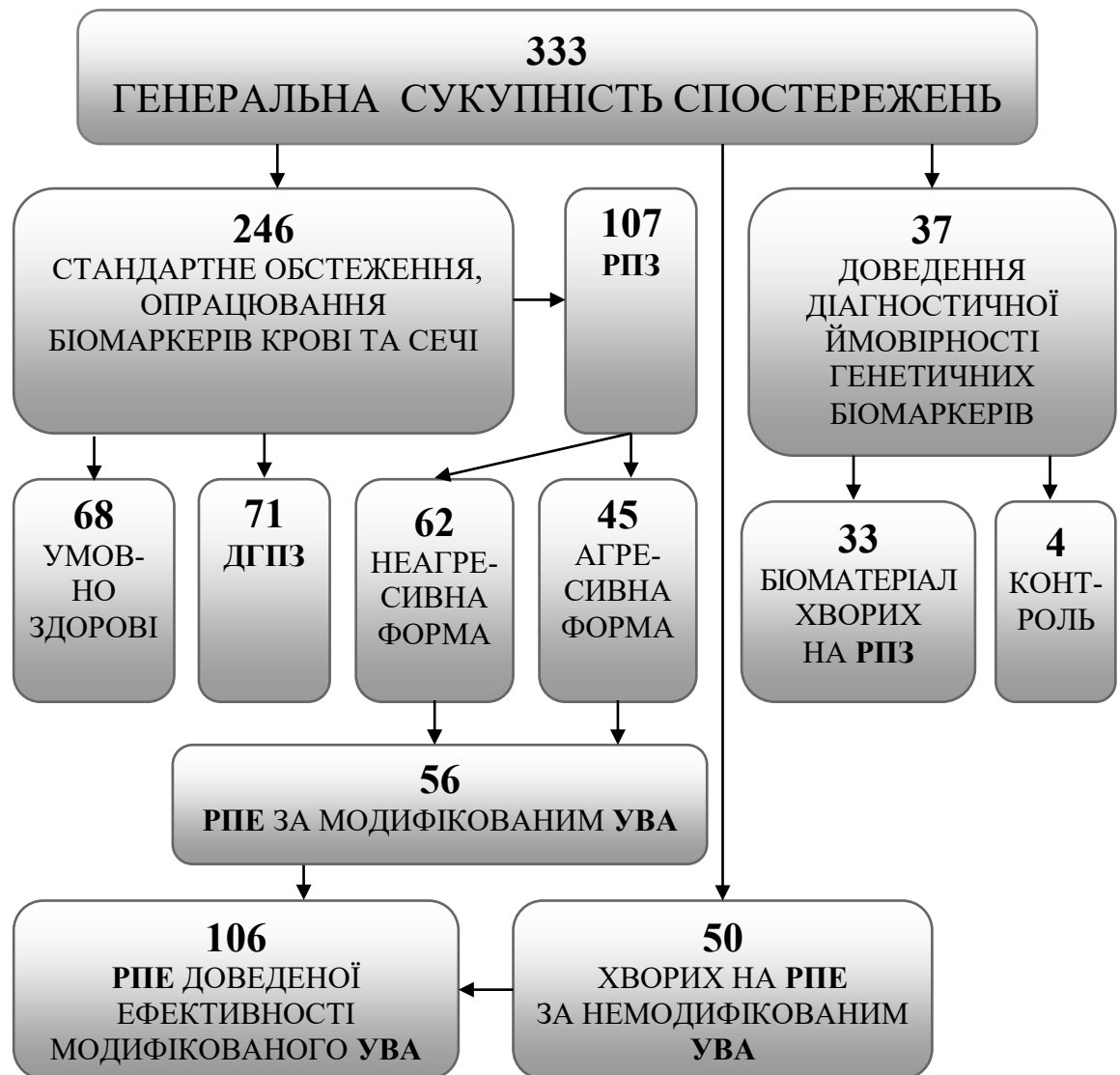


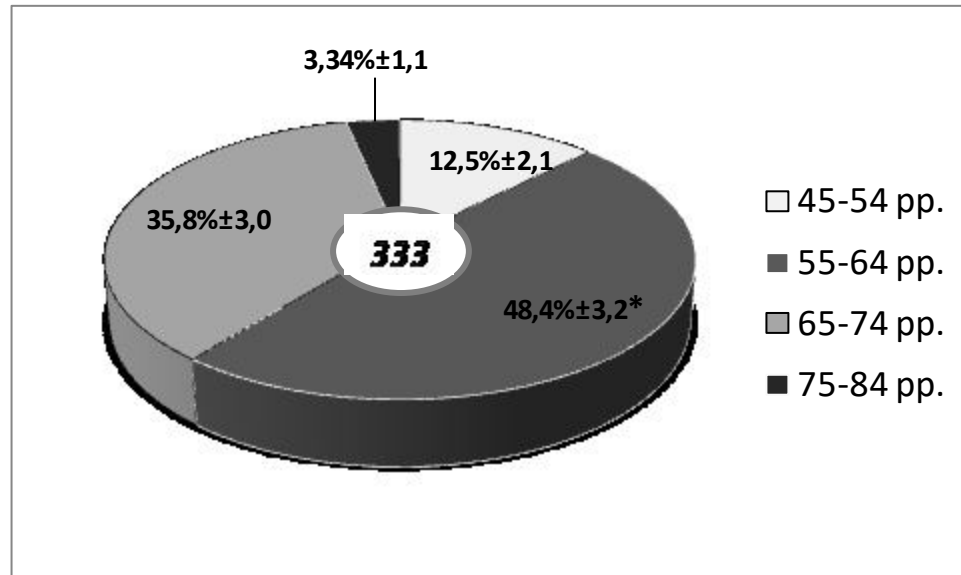
Рис. 2.1 Розподіл об'єму клінічного матеріалу

Як видно з рис. 2.1 генеральна сукупність спостережень була розділена на три частини. Із 333 – 246 представляли першу групу. По завершенню

оцінки результатів стандартного обстеження, в тому числі, патоморфологічного аналізу біопсійного матеріалу, обстежені розділились наступним чином: у 107 (43,5%) верифіковано РПЗ, 62 (58,0%) з яких мали не агресивну та 45 (42,0%) агресивну форму; у 71 (28,9%) була діагностована ДГПЗ та 68 (27,6%) – виявилися умовно здоровими і увійшли в референтну групу. Дані останньої мали суттєве значення при порівняльному аналізі в процесі визначення прогностичних порогових величин. Основне призначення даної групи спрямоване на доведення ефективності традиційного комплексу діагностики щодо виявлення РПЗ, бажано на ранніх стадіях, ймовірності, за його обсягом, прогнозувати агресивність та поширеність онкопроцесу. В подальшому дані їхнього обстеження, згідно визначеної програмою методології, служили для оцінки прогностичних властивостей відомих та нових біомаркерів в крові та постмасажній сечі, встановлення критичних порогових значень їх величин з розробкою панелей для скринінг-діагностики, верифікації діагнозу із підтвердженням надійності. До другої групи спостережень увійшло 106 хворих на РПЗ із супутнєю ДГПЗ. Вона використана для доведення ефективності запропонованого модифікованого уретровезикального анастомоза (УВА) при виконанні ендоскопічної радикальної простатектомії. Саме з цією метою вона складалась із основної підгрупи у 56 хворих зазначеної категорії із загальної кількості 107, у яких виявлено в процесі обстеження РПЗ і при хірургічному лікуванні дотримувались розробленого способу формування УВА. Підгрупа порівняння представлена 50 хворими із вказаною поєднаною патологією, яким проведена ендоскопічна РПЕ за стандартною технологією. Зазначимо, що вона, згідно топологічній вибірці, за складом основними порівнювальними параметрами була подібна основній підгрупі. Третя група спостережень (37 із 333) призначалась для досліджень епігенетичних та генетичних змін генів 3-ї хромосоми людини при раку простати.

Вік 333 чоловіків, які увійшли в дослідження коливався від 45 до 84 років. Повіковий розподіл представлений на рис. 2.2. За аналізом рис. 2.1 видна перевага пацієнтів (82,4%) у віці 55 – 74 роки, при цьому кількість

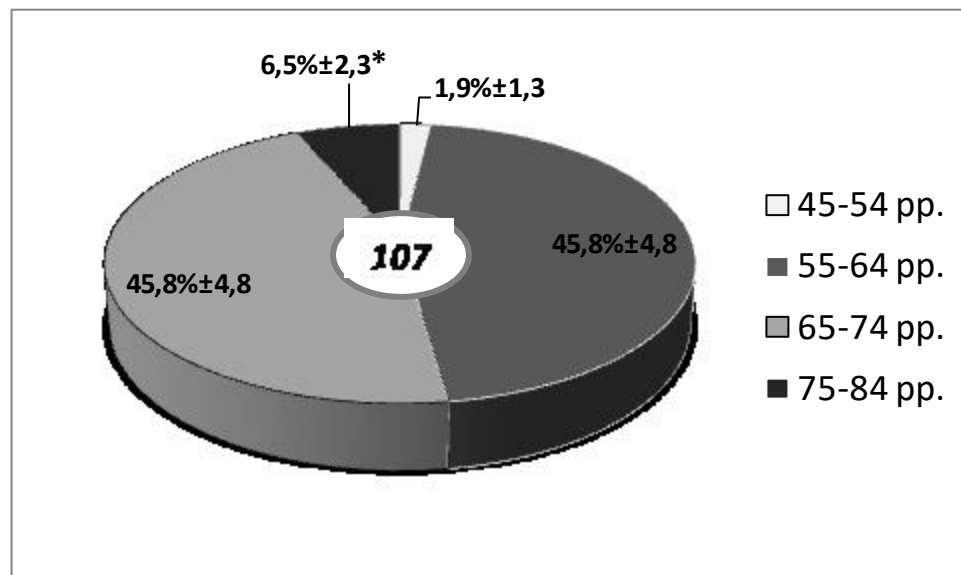
чоловіків 55 – 64 років вірогідно виділялась ($48,4 \pm 3,2\%$ проти $35,8 \pm 3,0\%$ 65 – 74 років). Практично у 4 рази більше було молодшого віку (45 – 54 років) проти 75 – 84 річних серед хворих на РПЗ (рис. 2.3).



Примітка:* - величина вірогідно виділяється поміж інших: $p < 0,05$.

Рис. 2.2 Повіковий розподіл обстежених

Хворі на РПЗ дещо відрізнялись за цією ознакою (рис. 2.3).



Примітка:* - величина вірогідно виділяється поміж інших: $p < 0,05$.

Рис. 2.3 Повіковий розподіл хворих на РПЗ

Однаково часто представлені вікові групи 55 – 64 та 65 – 74 роки (по $45,8 \pm 4,8\%$), тоді як старших (75 – 84 роки) було вірогідно більше, ніж 45 – 54-літніх ($6,5 \pm 2,3\%$ та $1,9 \pm 1,3\%$ відповідно). Із 107 хворих на РПЗ 56 (52,3%) виконана РПЕ, із яких більшість (50,0%) мали II клінічну стадію (T_{2NoMo} – 28 чоловіків), дещо менше (48,2%) – III стадію (T_{3NoMo}), у 1 – була I стадія (1,8%). У 30,4% прооперованих спостерігалось проростання пухлин у капсулу, у 41,0% - позитивні краї (23 випадки), у 78,6% - встановлено ураження лімфовузлів, що поєднувалось з міграцією пухлини на сім'яні пухирці. Диференціація процесу за індексом Глісона була наступною: ≤ 6 балів – у 11 ($19,6 \pm 5,3\%$), 7 – у 26 ($46,4 \pm 6,4\%$), ≥ 8 – у 19 ($34,0 \pm 6,3\%$).

Середній вік хворих (33 чоловіків), результати обстеження яких були використані для вивчення потенційних генетичних маркерів РПЗ, становив $64,2 \pm 4,1$ (51 – 74 роки); середнє значення вихідного ПСА – $13,6 \pm 2,9$ (5,1 – 44,7) нг/мл, а саме: рівень ≤ 10 нг/мл – у 16 (48,5%), 10,1 – 19,9 – у 11 (33,3%) ≥ 20 нг/мл – у 6 (18,2%). У 18 із 33 пацієнтів (54,5%) встановлена аденокарцинома ПЗ, у 15 (45,5%) – ДГПЗ. Диференціація пухлини за індексом Глісона представлена таким чином: ≤ 6 балів – у 8 (44,4%), 7 – у 6 (33,3%), ≥ 8 – у 4 (22,2%) хворих; середнє значення – $6,7 \pm 0,5$ балів. Клінічну стадію I (T_{1NoMo}) мали 3 (16,7%) хворих, II (T_{2NoMo}) – 3 (50,0%), III (T_{3NoMo}) – 4 (22,2%), IV ($T_{3 N1Mx}$) – 2 (11,1%). Крім того, в якості контролю був використаний біоматеріал 4 умовно здорових чоловіків без патології сечостатевої системи. В результаті були створені колекції зразків із тканини передміхурової залози для подальшого, безпосереднього, вивчення генетичних маркерів з розробкою їх панелей для виявлення типу пухлин ПЗ, ранньої детекції раку, стадійності процесу та його агресивності.

Питання удосконалення лікування реалізовано запропонованою модифікацією ендоскопічної РПЕ у пацієнтів з об'ємом залози ≥ 80 см³.

Спосіб формування уретровезикального анастомозу при радикальній простатектомії, який полягає в накладанні безперервного шва між шийкою сечового міхура та уретрою за допомогою двох вікрилових ниток, зв'язаних між собою, а шви накладають почергово з 5.30 до 12.00 проти годинникової

стрілки та з 6.30 до 12.00 за годинниковою стрілкою умовного циферблата та в кінці зв'язуються між собою, причому у хворих з об'ємом ПЗ більше 80 см³, при наявності значної різниці у розмірах дефекту сечового міхура та діаметром уретри, перед формуванням анастомозу, додатково накладають безперервні вікрилові шви на дефект сечового міхура, звужуючи останній до діаметра уретрального катетера 18 Ch з їх подальшою фіксацією до m.levator ani справа і зліва. На уретральному катетері формують везикоуретральний анастомоз за Van Velthoven. Запропонована модифікована РПЕ полягає в максимально бережному виділенні мембранозного відділу. Після видалення ПЗ дефект шийки ушивається до діаметру катетера Фолі Fr 18-20.

Далі представимо клініко-статистичну первинну документацію по другій складовій роботі, а також особливості проведення епідеміологічного дослідження. З метою визначення стану проблеми РПЗ в Україні, виявлення особливостей захворюваності та поширеності патології, в тому числі в окремих адміністративних територіях, як основи розробки цілеспрямованих клініко-організаційних заходів на місцях, відповідні показники вивчались в багатофакторному аспекті за три п'ятиріччя (2004 – 2008 рр., 2009 – 2013 рр. та 2014 – 2018 рр.). Це дозволило виявити не тільки характер змін, але й їх інтенсивність. Інтерес в порівняльному аспекті представляють дані за 2014 – 2018 роки. Таке положення обумовлено відсутністю інформації з окремих територій України – анексією АР Крим та неконтрольованих районів Луганської та Донецької областей. Первинними документами служили дані офіційної статистики Ф.№47-здоров – «Звіт про мережу та діяльність медичних установ», Ф.№7 – «Звіт про захворюваність на злоякісні новоутворення», Ф.№35 – «Звіт про контингент хворих на злоякісні новоутворення». Вивчались розраховані усереднені значення по кожному регіону, опрацюванню підлягали абсолютні та відносні величини в розрахунку на 100 тис. чоловічого населення. Аналізувались відомості в цілому по Україні та за п'ятьма економічно – географічними регіонами з урахуванням областей, що входять до їх складу. А саме: Західний (Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська,

Тернопільська, Чернівецька), Центральний (Вінницька, Житомирська, Київська, Хмельницька, Черкаська), Північно-Східний (Полтавська, Сумська, Чернігівська), Південно-Східний (Дніпропетровська, Донецька, Запорізька, Кіровоградська, Луганська, Харківська), Південний (АР Крим, Миколаївська, Одеська, Херсонська), а також місто Київ.

Крім того, вивчались за вказані періоди основні кількісні та якісні показники результатів надання спеціалізованої допомоги таким хворим. Досліджувались в динаміці дані виявлення захворювання при профілактичних оглядах та стадійність онкопроцесу при цьому; відсоток померлих до року з часу встановлення діагнозу та тих, хто перебуває на обліку 5 та більше років, а також смертність.

2.2 Методи дослідження

Методичний інструментарій по забезпеченню реалізації програмних задач включав як відомі, загальноприйняті методи дослідження, так й спеціальні. Тому вважали доцільним переважно зосередитись на останніх, при цьому окремі відомі методи коментувати за умов будь-яких удосконалень процедур їх проведення або оцінки. Зазначене обумовлює достатність на посилання, що на першому етапі роботи використовувався стандартний обсяг обстеження пацієнтів. Виходячи із мети дослідження, серед нього варто виділити визначення рівня загального (зПСА), вільного ПСА (вПСА), а також [-2]проПСА в сироватці крові. При заборі матеріалу дотримувались відповідних вимог. Дослідження концентрації ПСА та його лізоформ здійснювалось за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням наборів виробництва фірми DL Deklor (Шанхай). Вимірювання проводили на автоматичному імуноферментному аналізаторі CHEM WELL (США). За отриманими даними розраховувались % вПСА, % [-2]проПСА, за наступними формулами:

$$\% \text{ вПСА} = \text{зПСА} / \text{вПСА} \times 100\% \quad (2.1)$$

$$\% [-2]\text{проПСА} = [-2]\text{проПСА} / \text{вПСА} \times 100\% \quad (2.2)$$

Визначення вмісту біомаркерів РПЗ в постмасажній сечі здійснювалось за відомими методами. Так, кисла фосфатаза (ЕС 3.1.3.2) аналізувалась за допомогою реакції з 1мМ пара-нітрофенілфосфатом в 0,1 М витратному буфері, рН 6,2; визначення цитрату – ультрафіолету; саркозину – ферментно-зв'язаного колориметричного дослідження і сперміну – вимірювання кількості хінон-імінового барвника на основі утворення пероксиду водню; спермідину – накопичення 1-пірроліну. Всі перераховані методи виконувались на спектрофотометрі «Specoll-211» (Німеччина). Цинк визначався за допомогою атомно-абсорбційної спектроскопії на спектрофотометрі Analytik Jena ContrAA 300 (Німеччина). Міоїнозитол оцінювали за ферментативним методом циклічного циклу та вимірювали за збільшенням оптичної густини тіо-НАДН при 405 нм за інкубації 37°C. Деталізована технологія виконання кожного із представлених вище використаних досліджень опубліковані [141, 185, 272]

Біопсію передміхурової залози виконували під контролем ТРУЗД з 12 точок за допомогою біопсійної голки G18. Патоморфологічне досліджування здійснювали відповідно до класифікації Глісона. Класифікацію злоякісних пухлин за клінічними стадіями проводили у відповідності до системи TNM (2002).

Визначення вмісту РСА3 в сечі пацієнтів. Досліджувалась перша порція сечі (30 – 50 мл) після масажу вздовж латеральної лінії кожної долі передміхурової залози тричі зверху вниз при однаковому натиску. Вона розподілялась в пластиковий контейнер з 5 мл спеціально розробленого транспортного реагенту для зразків (10 мМ NaH_2PO_4 , 10 мМ Na_2HPO_4 , 1 мМ EDTA, 1 мМ EGTA, рН 6,7) для виділення РНК. Біоматеріал зберігали при 0–4 °С не більше ніж 48 год. і центрифугували при 2 000 g 30 хв. Отриманий осад промивали декілька разів холодним фосфатним буфером на фізіологічному розчині за допомогою ресуспендування після чого центрифугували. РНК у зібраних зразках стабільна за умов збереження при – 20°C не більше шести місяців.

Екстракцію РНК із зразків отримували за допомогою набору RNeasy (Qiagen). Екстраговану РНК використовували для синтезу кДНК при залученні набору для зворотної транскрипції QuantiTect (Qiagen). Експресію PCA3, KLK3 та контрольного-диспетчерського гену (*housekeeping gene*) β -актину проводили з використанням прямих та зворотних праймерів цих генів, а також відповідних проб з флуоресцентними зондами на 5'-кінці та гасниками флуоресценції на 3'-кінці.

Сіквенс праймерів для PCA3 був наступний:

прямий – GGATCCTAATACGACTCACTATAGGGACAGAGGGGA
GATTTG

зворотній – TCTAGATGAGGGTTAGAAATATGAAATGATT;

Сіквенс праймерів для KLK3 виглядав таким чином:

прямий – GGATCCTAATACGACTCACTATAGGGAGACCAAGTT
CATGCT

зворотній – TCTAGAGTGCTTCATGGACAGTGTCCAGCACA.

Послідовність флуоресцентного зонду PCA3 (461 - 486 нуклеотиди) становила 5'-FAM-GCACAGAGATCCCTGGGAGAGAAATGCC-MGB 3';

а флуоресцентного зонду для KLK3 (554 – 579 нуклеотиди) складала 5'-FAM-GGGCCCACTTGTCTGTAATGGTGTGC-MGB 3'.

Ген β -актину слугував для кількісного контролю РНК екстракції та кДНК синтезу. Однокрокову qRT-ПЛР проводили в загальному об'ємі 50 мкл реакційного розчину, що містить 1×буферу ПЛР, 2,5 мМ $MgCl_2$, 0,25 мМ dNTP, 2 одиниці зворотної транскриптази, 2 одиниці інгібітора РНКаз, 0,25 мМ кожного праймер, зонд 0,2 мМ, 1 одиниця УДГ (NEB), 4 одиниці ДНК-полімерази HS Taq та 5 мкл стандарту РНК з тканини або 24 мкл зразка сечі. Зразок інкубували при 37 °С, 5 хв для UDG-опосередкованої дезактивації ДНК, 50 °С, 15 хв для зворотної транскрипції, потім 94 °С, 5 хв, далі 94 °С, 10 с і 60 °С, 30 секунд протягом загальних 50 циклів, закінчували реакцію при 50 °С, 30 сек.

Для визначення сили експресії генів проводили кРЧ-ПЛР на приладі «RotorGene 6000», а PCA3 підраховували за такою формулою: $P_{PCA3} =$

кількість молекулярних копій мРНК_{PCAZ} / кількість молекулярних копій мРНК_{KLK3} $\times 10^3$.

Виділення геномної ДНК із тканин різних типів пухлин здійснювали за методом фенольно-хлороформної екстракції з модифікаціями на колонках з використанням GeneJET™ Genomic DNA Purification Kit “Thermo Scientific” згідно з протоколом виробника.

Мікрочипи з 180 NotI-зв’язувальних клонів виготовляли за допомогою QArray mini spotter (Genetix) згідно протоколу виробника.

Гібридизацію надрукованих слайдів із пробами міченої ДНК з пухлин і нормальних тканин проводили в камері для гібридизації Lucidea Base device (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія) на мікрочипах з нанесеними на них 180 NotI-зв’язувальними клонами (фрагментами геномної ДНК навколо сайту рестрикції NotI) 3-ої хромосоми людини з колекції NotI-клонів згідно до протоколу виробника.

Після промивки слайди (мікрочипи) сканували на сканері GenePix 4000A (Genetix, США). Отримані результати обробляли за допомогою програми GenePix Pro 6.0 software (Amersham Pharmacia Biotech, Великобританія) та програми NIMAN, що дозволяють провести псевдозабарвлення зображень у червоний і зелений колір та продемонструвати відмінності на молекулярному рівні великого спектра зразків пухлин щодо норми.

Геномну ДНК обробляли бісульфітом натрію. Для бісульфітної модифікації геномної ДНК використовували EZ DNA Methylation™ Kit (ZYMO RESEARCH). Модифікована ДНК служила в якості матриці для ПЛР з праймерами, які були підібрані за допомогою MethPrimer (<http://www.urogene.org/methprimer/>). ПЛР-продукти були виділені з агарозного геля за допомогою Glassmilk (Silex) згідно з протоколом та клоновані у векторі pGEM-T (Promega) або у векторі pTZ57R/T (Thermo Scientific, США) згідно з протоколом. Компетентні клітини для трансформації отримували за допомогою набору TransformAid Bacterial Transformation Kit (Thermo Scientific, США). З вирощених клітин *E. coli* штам

JM107 виділяли плазмідну ДНК за допомогою набору GeneJet Plasmid Miniprep Kit (Thermo Scientific, США) згідно з протоколом.

Клоновані ПЛР продукти були сиквеновані на автоматичному секвенаторі ABI Prism 3100-Avant Genetic Analyzer (Applied Biosystems, США) з використанням набору для сиквенування BigDye Terminator v 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems, США) з праймера для ПЛР-реакції згідно з інструкцією виробника. Послідовність аналізували за допомогою програмного забезпечення Sequencing Analysis (Applied Biosystems, США), Chromas 1.55 (Technelysium LTD, Австрія). Аналіз нуклеотидних послідовностей проводили за допомогою сервісу BLASTN.

Тотальну РНК з тканин виділяли за допомогою розчину TRI Reagent (Sigma-Aldrich, США) та RNeasy Mini kit (Qiagen, Germany) згідно з рекомендаціями виробника. Якість виділених зразків тотальної РНК перевіряли електрофорезом в денатуруючих умовах.

Для синтезу першого ланцюга кДНК використовували RevertAid™ H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit, якій містив Maxima Reverse Transcriptase (Thermo Fisher Scientific, USA). кДНК синтезували згідно з протоколом виробника за допомогою відповідних праймерів. Отримані проби кДНК зберігали при -20°C .

Рівень відносної експресії генів *BHLHE40*, *BCL6* і *ITGA9* визначали методом кількісної ПЛР зі зворотньою транскрипцією в реальному часі (к-ЗТ-ПЛР) на приладі Bio-Rad iQ5 з використанням комерційного набору праймерів (Applied Biosystems, USA) і 7500 Real-Time PCR System (Applied Biosystems). Реакції виконували з реагентами фірми «Thermo Scientific» 2x SYBR Green PCR Master Mix. Результати кількісної ПЛР аналізувались з використанням референтних генів *GAPDH*, *ACTB* і *B2M*. Для обчислення ефективності реакції створювали стандартну логарифмічну криву серії розведень для праймерів досліджуваних і референсного генів.

З метою визначення прогностичних властивостей біомаркерів РПЗ, що були вихідними для подальшого їх порівняльного аналізу з визначенням перспективних для клінічної практики, **в роботі застосовувався ROC-**

аналіз.

Основним параметром будь-якої ROC-кривої є її площа. Доведено, що площу, яка знаходиться під ROC-кривою, інтерпретується як прогностична сила біомаркеру щодо його спроможності правильно визначати наявність патологічного стану у пацієнта. Таким чином, його перебільшення має означати появу патологічного стану у пацієнта, тоді як при менших величинах, результат має вважатися нормальним. За визнаною класифікацією, ефективність біомаркера вважається задовільною, якщо AUC знаходиться в межах $0,5 < AUC \leq 0,6$, доброю вона є при $0,6 \leq AUC < 0,8$ та при $0,8 \leq AUC \leq 1,0$ – дуже високою. Підрахунок AUC здійснювався за найбільш поширеним методом трапецій.

Для розробки уніваріабельних моделей скринінг-діагностики верифікації РПЗ з визначенням ступеня агресивності за основу брали відомі і підтверджені нами дані, що концентрація біомаркерів змінювалась в залежності від розвитку в ПЗ патологічних змін, зумовлених появою онкотрансформації. Тому важливо встановити ті порогові значення величин біомаркерів, котрі дають можливість з великою імовірністю прогнозувати появу РПЗ. В такому випадку допорогові значення біомаркера мають характеризувати нормальний фізіологічний стан ПЗ, а запорогові величини вказувати на наявність малігнізації та характеризувати перебіг захворювання [137, 166].

Виходячи з вищенаведеного, була визначена математична залежність між імовірністю появи злоякісної пухлини у ПЗ та значенням величини біомаркера, що представляється у вигляді рівняння уніваріабельної регресійної моделі.

При побудові регресійних моделей величина біомаркера вважається незалежною і одночасно визначаючою змінною для стану ПЗ. Вона монотонно збільшується або зменшується в певному діапазоні позитивних чисел, котрий обмежений знизу нулем. В свою чергу, стан ПЗ є результуючою змінною, і залежить від визначаючої змінної. Для побудови

регресивних моделей застосовували пакет програм SPSS (версія 19) та SAS (версія 12).

Важливим елементом дослідження було визначення критичної межі біомаркерів, вирішення якого здійснювалось за допомогою трьох методів. За їх результатами на основі аналітико-синтетичного, математичного аналізів обирався оптимальний. Один з них проводився шляхом тестування контрольної групи умовно здорових за даною патологічною ознакою пацієнтів. В результаті розраховувалось середнє значення всієї вибірки отриманих даних (X_{cp}) та її стандартна похибка (SD). При цьому критичну межу біомаркера знаходили з наступного рівняння:

$$X_{кр} = X_{cp} + 2SD \quad (2.3)$$

В підсумку 97,5% всіх результатів, що визначали відсутність хвороби, знаходились нижче критичної межі біомаркера, а лише 2,5 % вище цієї межі. Появу останніх відносили на долю можливих статистичних помилок при аналізі. Проте, використання такого підходу при визначенні критичної межі біомаркера є задовільним лише у разі наявності нормального розподілу даних лабораторного аналізу здорових та хворих пацієнтів. У випадку асиметрії або мультимодальності розподілу, такий підхід виявився незадовільним. Більш того, він враховував лише специфічність біомаркера і зовсім не брав до уваги його чутливість.

Другий метод в своїй основі базувався на ROC-аналізі. При цьому, критерій оптимальності S для величини критичної межі біомаркера визначався нахилом ROC-кривої в тій точці, що визначала параметри S_e та S_p і дорівнювала тангенсу кута нахилу дотичної до цієї точки ROC-кривої (S_e – чутливість та S_p – специфічність). Дотична до ROC-кривої в точці, що відповідає показнику критичної межі біомаркера, стає паралельною позитивній діагоналі ROC-квадраті, котра в свою чергу просторово співпадає з ROC-кривою інертного біомаркеру, а тому має тангенс кута нахилу також рівним одиниці. Точки поблизу тієї, що характеризує критичну межу біомаркера, свідчать про збільшення чутливості, спричиняє однакове по

величині зменшення специфічності та, навпаки, зменшення чутливості призволить до аналогічного за своїм проявом збільшення специфічності [221, 233].

В якості третього методу був обраний індекс Юдена, за яким шукана величина також дорівнювала величині: $I = S_e + S_p - 1$. По суті, оскільки відрізок між ROC-кривими активного та інертного біомаркерів дорівнював $S_e - (1 - S_p) = S_e + S_p - 1$, то в даному випадку критична межа визначалась за критерієм еквівалентності S_p та S_e ($S_p = S_e$).

В подальшому отримані дані будуть використані для порівняння прогностичних властивостей досліджувальної серії біомаркерів за допомогою визначення чутливості і специфічності кожного з них, а також встановлення їх критичних порогових значень з метою диференційної діагностики захворювань передміхурової залози. Посилення прогностичної сили біомаркерування планується досягти шляхом створення уніваріабельних та розробки на цій основі мультиваріабельної логістичної моделі.

2.3 Статистичні методи

Різноманітність методичних підходів, яких власне й потребувало вирішення проблеми, обумовлювала й вибір адекватних методів варіаційної статистики для опрацювання матеріалів дослідження, отриманих в ході вирішення окремих задач. При цьому варто наголосити, що кожен діагностичний тест представлявся комплексом показників широкого спектру. Так, визначення прогностичного значення біомаркерів РПЗ в крові та постмасажної сечі, як відомих і широко поширених, так й обмежених при застосуванні в клінічній урології, а також властивостей нового молекулярно-генетичного тесту РСА3, потребувало статистичну обробку результатів аналізу проводити непараметричними методами варіаційного аналізу Манна-Уїтні та Крюскала-Валліса. Попарне порівняння 3-х та більше груп здійснювалось з урахуванням поправки Бонфероні при $\alpha=0,05$. Відмінності між групами вважали статистично значимими при $p \leq 0,05$. Довірчі інтервали середніх значень визначали за допомогою стандартної похибки при $p=95\%$, а

середні значення вибірок даних представляли у вигляді медіани. Крім визначення чутливості та специфічності кожного біомаркера в їх залежності від вмісту його в крові чи пост масажної сечі, що розраховувались за загальновідомими формулами, при обробці даних був використаний показник відношення правдоподобія (LR, likelihood ratio) або відношення ймовірності (шансів) певного результату теста. Інтерпретація результатів оцінювалась відповідно до призначеної для цього теж відомої таблиці [52].

Визначення прогностичних властивостей нових генетичних маркерів для диференціальної діагностики РПЗ та ймовірності ступеня агресивності характеру онкопроцесу вимагало залучення інших методів обробки клінічних даних. Для аналізу частоти метилювання та/або делецій в групах пухлин простати з різними патоморфологічними характеристиками було використано тест Фішера і критерій χ^2 . Зразки з рівнем P нижче 0,05 вважалися статистично значущими. Набір маркерів для ідентифікації і розрізнення пухлин простати було отримано за допомогою статистичного методу векторних машин [89]. Чутливість, специфічність і точність наборів маркерів розраховувались згідно відомих формул, як пропорції правдиво-позитивних до позитивних та хибно-негативних, а також суми правдиво- та хибно-позитивних до правдивих негативних та хибно-позитивних відповідно. Коефіцієнт Джині був використаний для збільшення значимості передбачення для зразків, що досліджувалися [236]. Для статистичних процедур було використано програмне забезпечення NIMAN.

Надійність кожного діагностичного теста оцінювалась його інформативністю, що визначалась наскільки високо знаходиться його характеристична крива – ROC-крива. Стандартну похибку для AUC (площі під кривою) підраховували за формулою:

$$SE(AUC) = \sqrt{\frac{AUC(1-AUC) + (n_{XB} + 1) \times (Q_1 - AUC)^2 + (n_3 - 1) \times (Q_2 - AUC)^2}{n_{XB} \times n_3}} \quad (2.4),$$

де $Q_1 = AUC/(2 - AUC)$, $Q_2 = 2AUC^2/(1 + AUC)$, n_3 – кількість здорових пацієнтів, $n_{хв}$ – кількість хворих пацієнтів, AUC – вірогідність біомаркера, що дорівнює площі під ROC-кривою.

Побудова уніваріабельної регресійної моделі здійснюється за правилами логістичної регресії (2.4). Ними передбачено з'ясування величини функції середньої умовної імовірності ($\Pi(x)$), що притаманна кожному конкретному значенню X , і визначається наступною математичною формулою

$$\Pi(x) = \frac{e^g}{1 + e^g} \quad (2.5),$$

де e – це число натурального логарифму 2,71, а g – це лоджит, який описується рівнянням:

$$g = \frac{\Pi(x)}{1 - \Pi(x)} = \beta_0 + \beta_1 X \quad (2.6),$$

де β_0 та β_1 – незалежні коефіцієнти, а X – незалежна змінна.

$\Pi(x)$ може змінюватись в інтервалі 0 – 1, оскільки цей показник характеризує відносну кількість станів РПЗ(+), що еквівалентно імовірності появи злоякісної трансформації передміхурової залози при конкретному значенні біомаркера (X_i). При графічному представленні лоджиту як функції від X , β_0 характеризується як перетин лоджиту з віссю ординат (y), а β_1 – визначається тангенсом нахилу прямої лоджиту відносно осі абсцис (x).

Принцип максимальної імовірності при побудові логістичної регресійної моделі дозволяє шляхом проведення незалежного диференціювання натурального логарифму функції максимальної імовірності $L(\beta)$ (2.6) по β_0 та β_1 та застосуванням критеріїв пошуку екстремума цієї функції по вказаним двом змінним отримати формули (2.7) та (2.8) для визначення числових значень β_0 та β_1 .

$$L(\beta) = \ln \sum_{i=1}^n \{y_i \ln[\Pi(x_i)] - (1 - y_i) \ln[1 - \Pi(x_i)]\} \quad (2.7)$$

$$\sum_{i=1}^n [y_i - \Pi(x_i)] = 0 \quad (2.8)$$

$$\sum_{i=1}^n x_i [y_i - \Pi(x_i)] = 0 \quad (2.9)$$

де $\sum$ - сумування всіх значень виразу від 1 до n .

В той же час, визначення стандартних помилок обох коефіцієнтів та їх коваріацій проводиться за методом Рао, котрий базується на підрахунку визначника матриці, побудованої із часткових похідних $L(\beta)$ другого порядку по коефіцієнтам β_0 та β_1 . Їх підрахунок також $SE(\beta_0)$ та $SE(\beta_1)$ є складним завданням, котре вирішується ітеративними математичними методами, що включені у спеціальні комп'ютерні програми для статистичної обробки масивів даних.

Для комплексної оцінки результатів запропонованої ендоскопічної радикальної простатектомії використано інтегральну комбінацію ефективності (ІКЕ) за спрощеною класифікацією SCP, що відповідає даному дослідженню і дозволяє визначення функції утримання сечі, біохімічний рецидив.

При оцінці варіаційних рядів даних захворюваності, поширеності РПЗ, діяльності спеціалізованої допомоги, критерії якої подані вище, з урахуванням окремих адміністративних територій України, використовувався стандартний набір показників: абсолютний приріст (зменшення), темп приросту чи зниження, коефіцієнт варіації; для встановлення вірогідної відмінності сукупностей застосовували загальновідому формулу розподілу Пуассона, критерій Ст'юдента. Для вивчення спільних, загальних тенденцій по окремим територіям була залучена адаптована методика Полякова-Малинського [58].

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ, ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА РАК
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В УКРАЇНІ ТА ДИНАМІКИ ОСНОВНИХ
ПОКАЗНИКІВ РЕЗУЛЬТАТІВ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ДОПОМОГИ В
РЕГІОНАЛЬНОМУ АСПЕКТІ

**3.1 Результати моніторингу поширеності та захворюваності на рак
передміхурової залози чоловічого населення України**

Дослідженням встановлено чітке постійне, повсюдне зростання зареєстрованих хворих на РПЗ, особливість якого проявляється в темпі приросту за роками та регіонами. Територіальний розподіл їх загальної кількості та характер змін можна простежити за даними табл. 3.1 та рис. 3.1. Як видно з ілюстрованого матеріалу, у 2018 р. в країні на обліку перебувало 41929 хворих, що на 48% більше, ніж 10 років та удвічі, ніж 15 років поспіль. Приріст їх за останні 5 років (2014 – 2018 рр.), повільніший за попередні (20,8% проти 28,2% та 32,0% в перші два періоди відповідно). Зазначений характер змін по періодам притаманний кожному регіону, проте має свої особливості. Вони проявилися більшим темпом приросту в другий період, ніж в перший в усіх регіонах. За його величиною увагу звертають Південний регіон та столиця, де він становив 41,2% і 43,5% в перший та 34,0% і 41,0% - в другий період відповідно.

Відмінністю третього періоду є те, що на тлі збереження загальної тенденції зростання кількості хворих на РПЗ по всій території країни; інтенсивніше, за попередні, це мало місце в двох регіонах (Північно-Східному та Центральному), а в Південному регіоні та м. Києві процес уповільнювався практично в 4 та 2 рази відповідно (до 11,8% та 23,0% проти 43,5% та 41,0% в другому періоді, та 41,2% та 34,0% - третьому відповідно).

Таблиця 3.1

**Динаміка розподілу загальної кількості хворих на рак передміхурової залози в розрізі регіонів
за періодами вивчення**

Регіони	І період						ІІ період						ІІІ період					
	2004			2008			2009			2013			2014			2018		
	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
Україна	20868	100,0	-	26752	100,0	-	28353	100,0	-	37474	100,0	-	34712	100,0	-	41929	100,0	-
Західний	4035	19,3	0,6	4949	18,5	0,5	5208	18,4	0,5	6671	17,8	0,7	6999	20,2	0,5	8645	20,6	0,4
Центральний	3514	16,8	0,6	4229	15,8	0,5	4461	15,7	0,5	5308	14,2	0,5	5528	16,0	0,5	6769	16,1	0,4
Північно-Східний	1418	6,8	0,7	1703	6,3	0,6	1741	6,1	0,6	2193	5,8	0,5	2397	7,0	0,5	3090	7,4	0,5
Південно-Східний	6573	31,5	0,5	8485	31,7	0,5	9002	31,7	0,5	11925	31,8	0,4	9722	28,0	0,4	11746	28,0	0,4
Південний	3383	16,2	0,6	4777	17,9	0,5	5178	18,3	0,5	7430	19,8	0,5	6259	18,0	0,5	6997	16,7	0,4
м. Київ	1752	8,4	0,7	2348	8,8	0,6	2491	8,8	0,6	3512	9,4	0,5	3807	11,0	0,2	4682	11,1	0,4

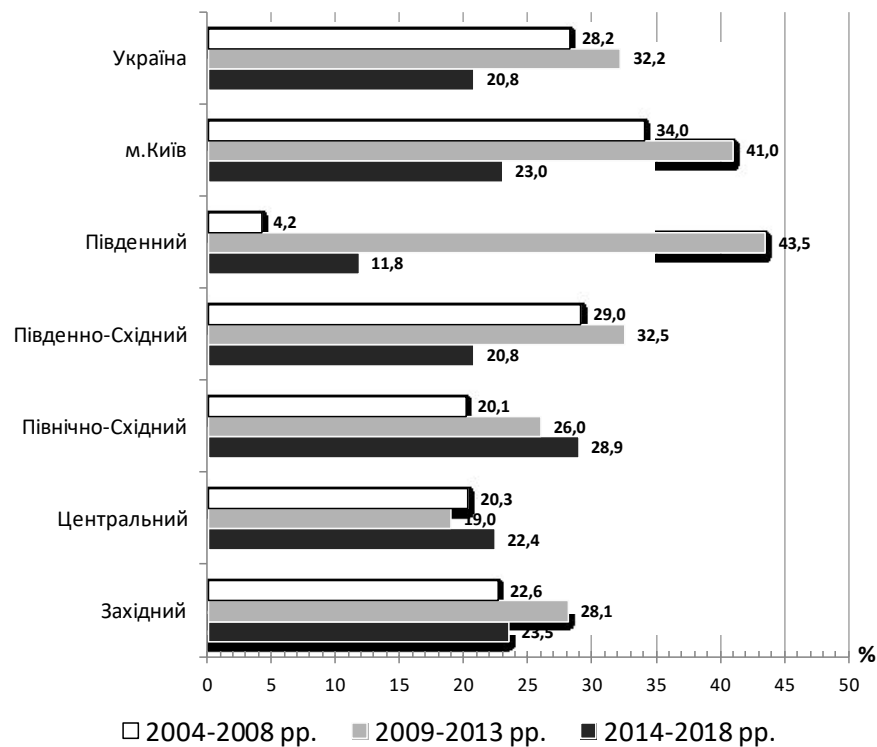


Рис. 3.1 Темп приросту хворих на рак передміхурової залози, які перебували на обліку в регіональному аспекті за періодами вивчення (%)

Окремі коливання абсолютних величин за роками в регіонах, певним чином, відбивалось на структурі їх розподілу. За даними табл. 3.1, простежується, що Південно-Східному регіону завжди належало перше місце, тут зосереджено практично третя частина усіх зареєстрованих з приводу РПЗ. При певній мінливості за роками, друге місце займає Західний регіон, третє – Південний, наступні четверте, п'яте та шосте місця припадають на Центральний, столицю та Північно-Східний.

Визначення тенденції явища стає надійною у разі вивчення, співставлення даних, представлених як в абсолютних, так й у відносних числах. Результати аналізу, проведеного за спеціальними коефіцієнтами, розрахованими на 100 тис. чоловічого дорослого населення, виявилися подібними за направленістю змін та близькими за їхньою інтенсивністю до тих, що отримані при дослідженні абсолютних величин. Далі при поданні конкретних показників, їх інтерпретації для зручності будемо посилались лише на їх значення.

Виявилося, що в 2018 р. рівень поширеності РПЗ в цілому по Україні становив 214,4 проти 122,4 у 2004 р., тобто був на 75,2% більшим. Приріст показника за другий період (2009 – 2013 рр.) перевищував той, що мав місце за перший (2004 – 2008 рр.): 33,2% проти 28,3% відповідно. Третій період виділяється уповільненням показника. В результаті стійке поступове його зростання по Україні впродовж усіх попередніх років вивчення в 2017, 2018 рр. змінилося зменшенням, в результаті чого темп його за 2014 – 2018 рр. становив (-1.6%). Ситуація по країні та по регіонах наочно представлено в табл. 3.2 та на рис. 3.2.

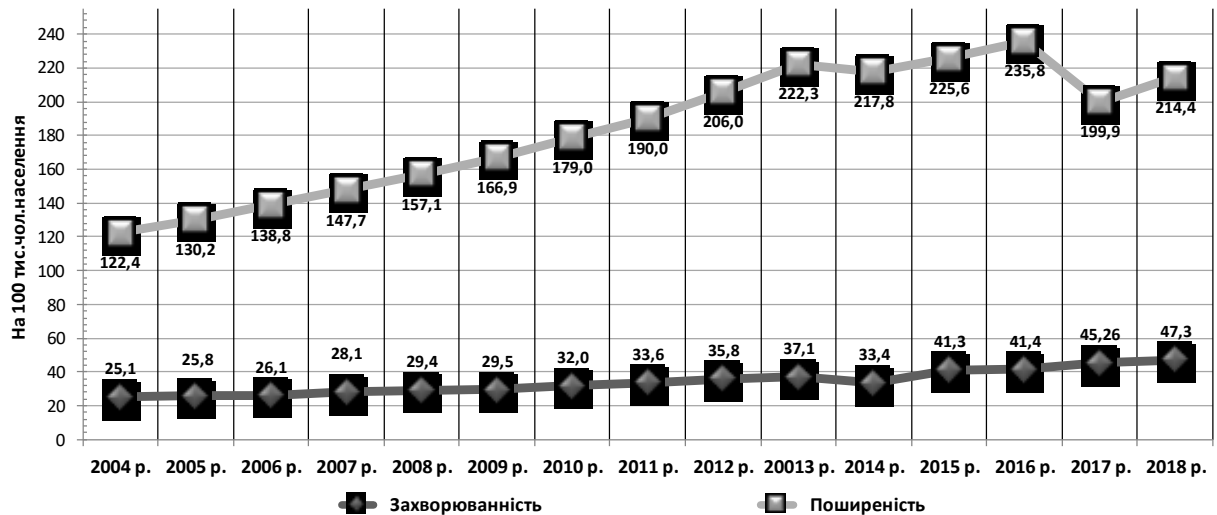


Рис. 3.2 Динаміка рівнів захворюваності та поширеності раку передміхурової залози в Україні (на 100 тис. чол. населення)

За даними табл. 3.2 видно, що перші три місця за рівнем поширеності впродовж років спостереження належать столиці, Південному та Центральному регіонам. Власне за їх рахунок формується загальноукраїнський показник. Разом з тим, в останні п'ять років (2014 – 2018 рр.) приріст хворих, які знаходяться на обліку, спостерігався лише в трьох регіонах (Західному – на 4,3%, Північно-Східному – 9,4%, Південно-Східному – 23,6%), тоді як в Центральному показник залишався на тому ж рівні, а в столиці та Південному регіоні став меншим на 2,7% та 8,9%.

**Динаміка рівнів поширеності раку передміхурової залози в регіональному аспекті за періодами вивчення
(на 100 тис. чоловічого дорослого населення); $M \pm m$**

	І період					ІІ період						ІІІ період				Тп/з	Тп/з за 15 років
Регіони	2004		2008		Тп/з	2009		2013		Тп/з	Тп/з за 10 р.	2014		2018			
	на 100 тис.	т	на 100 тис.	т		на 100 тис.	т	на 100 тис.	т			на 100 тис.	т	на 100 тис.	т		
Західний	116,6	21,5	142,0	14,6	21,8	148,8	14,0	192,5	16,0	29,4	65,1	198,7	13,0	186,0	18,1	4,3	6,0
Центральний	126,8	22,0	155,8	19,7	22,9	165,0	18,9	198,8	14,7	20,5	56,8	207,7	14,8	207,3	16,0	0,0	63,5
Північно- Східний	97,2	7,8	119,1	10,0	22,5	123,0	8,5	159,4	14,6	29,6	64,0	175,4	18,0	191,8	5,5	9,4	97,3
Південно- Східний	110,6	8,1	144,5	13,5	30,6	154,1	13,6	206,0	15,4	33,7	86,3	181,3	16,2	224,0	19,5	23,6	102,5
Південний	143,6	10,3	202,0	20,0	40,7	218,5	22,0	319,4	39,0	46,2	122,4	377,4	23,0	344,0	32,0	-8,9	140,0
м. Київ	179,8	-	228,5	-	27,1	240,4	-	333,0	-	38,5	100,0	359,6	-	349,9	-	-2,7	94,6
Україна	122,4	6,7	157,1	8,8	28,3	166,9	10,2	222,3	13,5	33,2	81,6	217,8		214,4	-	-1,6	+75,2

Міжрегіональні величини показників відрізняються удвічі і таке співвідношення зберігається усі роки. В табл. 3.3 подані коефіцієнти варіабельності по регіонам за роки вивчення.

Таблиця 3.3

**Характеристика варіабельності показників поширеності раку
передміхурової залози в розрізі регіонів**

Регіони	Коефіцієнт Cv %					
	2004	2008	2009	2013	2014	2018
Західний	45,6	26,8	13,8	21,7	17,0	25,3
Центральний	52,4	28,0	20,2	32,5	15,7	17,0
Північно-Східний	13,3	14,3	21,2	15,7	17,4	4,9
Південно-Східний	17,6	22,5	25,2	18,0	21,4	21,0
Південний	14,4	19,8	24,6	24,4	10,4	15,8

Суттєві розбіжності показників спостерігаються й в межах регіонів. Зокрема, у 2004 р., наприклад, в Західному регіоні він коливався від 77,3 у Рівненській до 170,9 – у Волинській; в Південно-Східному – від 75,5 у Луганській до 138,9 – у Харківській. У 2013 р. в Західному – від 121,9 у Рівненській до 247,9 у Волинській; в Південно-Східному – від 144,0 у Луганській до 205,0 – у Харківській. У 2018 р. в Західному – від 122,8 в Закарпатській області до 268,3 в Львівській; в Південно-Східному – від 199,4 в Дніпропетровській до 301,4 в Харківській області.

Оскільки середньоукраїнські рівні поширеності формуються із регіональних їм також притаманна значна варіабельність по роках вивчення. Інтерес представляє різниця між мінімальними та максимальними величинами показників в розрізі усіх адміністративних територій України. такі дані за роками представлені в табл. 3.4 і свідчать, що вона є суттєвою і зростає.

**Характеристика варіабельності показників поширеності раку
передміхурової залози серед чоловічого населення України
за період 2004- 2018 роки**

Роки	Поширеність (на 100 тисяч чоловічого населення 18 років і старші)	
	Коефіцієнт варіабельності, (Cv, %)	(min-max)
2004	28,7	(75,5-219,4)
2005	29,4	(75,7-231)
2006	29,0	(78,2-227,7)
2007	28,5	(85,2-226,7)
2008	28,8	(84,4-247,1)
2009	33,2	(14,3-270,5)
2010	29,5	(101,8-322)
2011	30,0	(110,4-351,9)
2012	30,7	(117,4-394,8)
2013	31,1	(121,9-430,9)
2014	39,9	(43,2-464,3)
2015	32,9	(138,7-469,1)
2016	33,4	(152,1-485,5)
2017	33,9	(111,7-405,5)
2018	35,1	(122,8-419,7)

Наведемо декілька прикладів. Так, у 2004 р. $C_v=28,7\%$ при найменшому рівні у Луганській (75,5) та найбільшому – у Вінницькій (219,4), у 2013 р. $C_v=31,1\%$ – у Рівненській (138,7) та Херсонській (469,1) відповідно; у 2018 р. – $C_v=35\%$ – в Закарпатській (122,8) та Херсонській (419,7) відповідно.

Підсумовуючи треба відмітити, що в Україні відбувається накопичення хворих на РПЗ, інтенсивність якого зростає з роками. Виявлені також регіони та окремі області в кожному за високими показниками, що потребує підвищеної уваги. Її потребує й факт варіабельності їхніх величин як міжрегіональна, так й міжобласна. Причини положення, безумовно, потребують окремого поглибленого вивчення. Разом з тим, користуючись

можливістю, нами були проаналізовані загальні відомості, що дозволяють зробити певне припущення. Зокрема, за роки спостереження практично не змінювалась доля чоловічого населення в розрізі окремих територій. Більше того, не простежується зв'язок між повіковим його складом та рівнями поширеності патології. Наприклад, в Північно-Східному та Південному регіонах, за даними Орлової Н.М. (2011), яка провела ієрархічний кластерний аналіз, доведена однакова питома вага чоловіків ≥ 60 років в структурі населення (20,8%) [57]. Разом з тим перший регіон за рівнем поширеності посідає шосте, останнє, місце, а Південний – друге, і уступає за величиною показника столиці. За таких умов одним із наявних причин слід обґрунтовано вважати організацію та якість надання медичної допомоги населенню. В основному це стосується раннього виявлення, своєчасного та раціонального лікування. Не останню роль набуває просвітницька робота в донесенні інформації відносно факторів ризику, необхідності у профілактичних оглядах, а також насторожені населення щодо можливого безсимптомного перебігу захворювання на ранніх стадіях коли можливо провести радикальне лікування, чим зберегти життя та його якість. З огляду на принципове значення такого положення на основі довготривалого спостереження за поширеністю РПЗ (2004 – 2018 рр.) була проведена, за спеціальною методикою, комплексна оцінка областей за її рівнем. Метою чого стала можливість запропонувати практичній охороні здоров'я цілеспрямовано вивчати і вирішувати проблемні питання на місцях. В результаті за п'ятьма критеріями були виділені області: з низьким рівнем – їх виявилося 5; нижче середнього – 3; середнім – 9; вище середнього – 4 та високим – 4. Відповідно до чого їм належали рангові місця. Конкретні дані представлені в табл. 3.5.

Далі проаналізуємо характер процесу захворюваності. Кількість вперше виявлених хворих на РПЗ та їх структурний розподіл по адміністративним територіям за періодами вивчення представлено в табл. 3.6. Динаміка їх змін наочно подана на рис. 3.3.

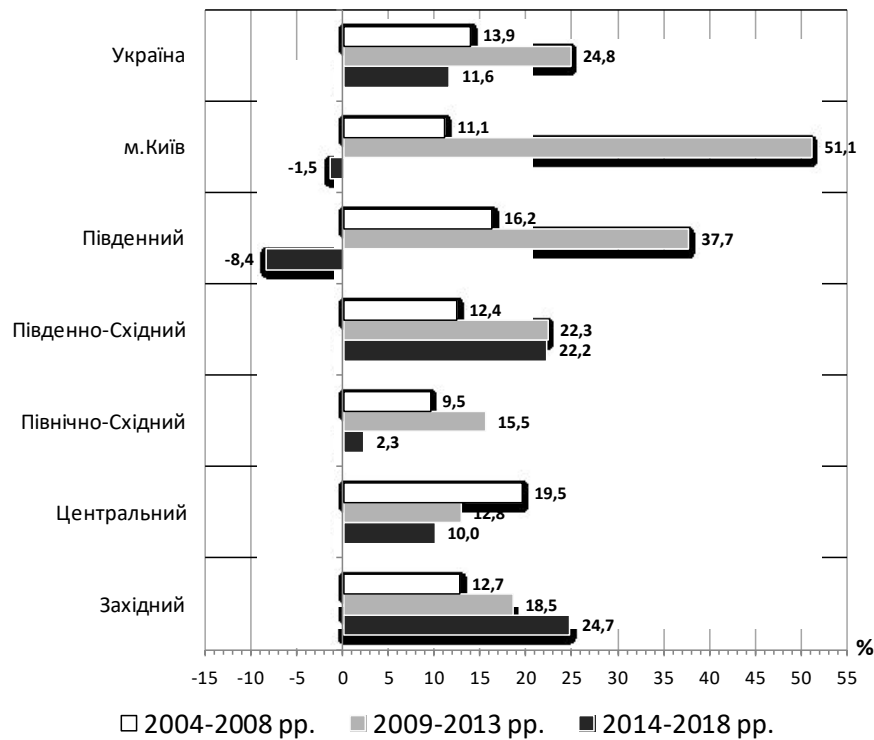


Рис. 3.3 Темп приросту (зменшення) вперше виявлених хворих на рак передміхурової залози в розрізі регіонів за періодами вивчення (%)

Із ілюстративного матеріалу видно, що в Україні до 2014 р., тобто за умов її цілісності, простежувалось збільшення хворих з вперше встановленим діагнозом повсюдно з різним темпом. Виявилось, що він подібний до того, що спостерігався при поширеності. Зокрема, у 2013 р. таких випадків в Україні було 7785, тоді як у 2009 р. – 6239, у 2008 – 6269, у 2004 р. – 5506 осіб. Як видно, темп приросту за друге п'ятиріччя (2009 – 2013 pp.) випереджає показник попереднього: 24,8% проти 13,9% відповідно. Характер зміни мав подібну особливість також в регіонах, за винятком Центрального. Тут варто вказати й на найвищий темп приросту в столиці та Південному регіоні, що узгоджується із показниками поширеності і, таким чином, виділяє зазначені території поміж інших. Зберігається ще одна ознака при порівнянні структури усіх та вперше виявлених хворих за регіонами. За їх відсотком перше місце посідає впродовж усіх років Південно-Східний регіон, на якій припадає $\approx 30\%$, друге – Західний (близько 20% випадків). Стійко 5 та 6 місця належать Північно-Східному регіону та столиці відповідно.

Комплексна якісна оцінка областей України, їх ранговий розподіл за рівнями поширеності раку передміхурової залози серед чоловічого населення України за період 2004 – 2018 роки

Низький			Нижче середнього			Середній			Вище середнього			Високий		
Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг
Рівненська	29,1	1	Чернівецька	36,9	6	Дніпропетровська	42,9	9	Львівська	57,8	18	Миколаївська	68,8	22
Сумська	29,6	2	Полтавська	40,2	7	Чернігівська	43,0	10	Харківська	60,2	19	Вінницька	72,4	23
Луганська	29,8	3	Хмельницька	41,4	8	Донецька	43,4	11	Волинська	62,4	20	м. Київ	72,7	24
Житомирська	32,3	4				Київська	45,5	12	Одеська	64,1	21	Херсонська	82,0	25
Закарпатська	33,0	5				Ів.-Франківська	45,8	13						
						Кіровоградська	47,1	14						
						Тернопільська	50,4	15						
						Запорізька	51,0	16						
						Черкаська	52,7	17						

Таблиця 3.6

Динаміка розподілу вперше виявлених хворих на рак передміхурової залози в регіональному аспекті

Регіони	І період				ІІ період				ІІІ період			
	2004		2008		2009		2013		2014		2018	
	абс.	% m	абс.	% m	абс.	% m	абс.	% m	абс.	% m	абс.	% m
Західний	1020	18,5±1,2	1150	18,3±1,2	1118	18,0±1,2	1325	17,0±1,0	1277	19,3±1,2	1592	21,5±1,0
Центральний	884	16,0±1,2	1056	16,8±1,2	1021	16,4±1,1	1152	14,8±1,0	1189	18,0±1,0	1308	17,7±1,0
Північно-Схід.	486	8,8±1,3	532	8,5±1,3	502	8,0±1,2	580	7,4±1,0	625	9,3±1,2	643	8,7±1,1
Південно-Схід.	1729	31,4±1,1	1943	31,0±1,1	2019	32,4±1,0	2470	31,7±1,0	1856	28,0±1,1	2269	30,7±0,9
Південний	916	16,6±1,2	1064	17,0±1,2	1069	17,2±1,1	1472	19,0±1,0	1029	15,6±1,1	942	12,7±1,0
м. Київ	425	7,7±1,2	472	7,5±1,2	448	7,2±1,2	677	8,7±1,0	647	9,7±1,0	637	8,6±1,1
Україна	5506	100,0	6269	100,0	6239	100,0	7785	100,0	6623	100,0	7391	100,0

Деякі відмінності стосовно 3 та 4 місць за роками спостерігалися відносно Центрального та Південного регіонів, проте перевага все таки за 3 місцем належала Південному, відповідно 4 – Центральному. Окремо прокоментуємо третій період (2014 – 2018 рр.). При збереженні загальної тенденції до збільшення вперше виявлених хворих на РПЗ в цілому по Україні, темп його менший за попередні (11,6% проти 13,9% та 24,8% в перший та другий періоди). Відмінністю є й те, що в столиці та Південному регіоні спостерігалось їх зменшення (на 1,5% та 8,4% відповідно). Крім того, незначним, порівняно до інших, показник був в Північно-Східному та Центральному регіонах (на 2,3% та 10,0%), тоді як Західний виділявся за інтенсивністю приросту вперше виявлених хворих (на 24,7%). Проте, регіональна структура їх розподілу не зазнала суттєвих змін.

Аналіз даних захворюваності, представлений за інтенсивними коефіцієнтами (в розрахунку на 100 тис. чоловічого населення), свідчить, що її рівень суттєво зростає в усіх регіонах з кожним наступним періодом (табл. 3.7).

Так, середньоукраїнське значення показника у 2013 р. дорівнювало 37,1 проти 25,1 у 2004 р., тобто за 10 років зріс на 47,8% і практично на стільки ж відсотків він став більшим тільки за п'ять років (за 2014 – 2018 рр. на 41,6%). В результаті рівень захворюваності по Україні у 2018 р. становив 47,3. На рис. 3.2. подана крива, що відбиває загальну тенденцію рівня захворюваності в Україні. Темп її приросту за періодами вивчення подано на рис. 3.4.

Таблиця 3.7

**Динаміка рівнів захворюваності на рак передміхурової залози чоловічого населення в регіональному аспекті
($M \pm m$) (на 100 тис. чоловічого населення)**

	І період				ІІ період				ІІІ період				Т п/з; %		
Регіони	2004		2008		2009		2013		2014		2018		І	ІІ	ІІІ
	показник	m	показник	m	показник	m	показник	m	показник	m	показник	m			
Західний	22,3	1,8	25,5	2,2	25,2	1,5	30,4	2,6	27,9	2,1	42,0	4,0	14,3	20,6	50,5
Центральний	24,7	2,3	31,3	2,1	30,3	1,2	35,2	2,1	36,0	3,5	50,8	4,2	26,7	16,2	41,1
Північно-Східний	23,3	1,7	26,0	1,8	28,7	2,6	36,0	1,5	37,7	1,9	49,3	2,3	11,6	25,4	30,8
Південно-Східний	26,0	2,8	30,3	2,1	28,8	2,5	34,7	1,5	30,4	1,4	54,2	6,7	16,5	20,5	78,3
Південний	30,6	3,1	36,0	4,5	35,8	4,1	51,3	6,8	50,0	5,1	58,6	6,0	14,6	43,3	17,2
м. Київ	35,2	-	37,8	-	35,6	-	52,3	-	49,5	4,9	60,1	-	7,4	47,0	21,4
Україна	25,1	-	29,4	-	29,5	-	37,1	-	33,4	-	47,3	-	17,1	25,7	41,6

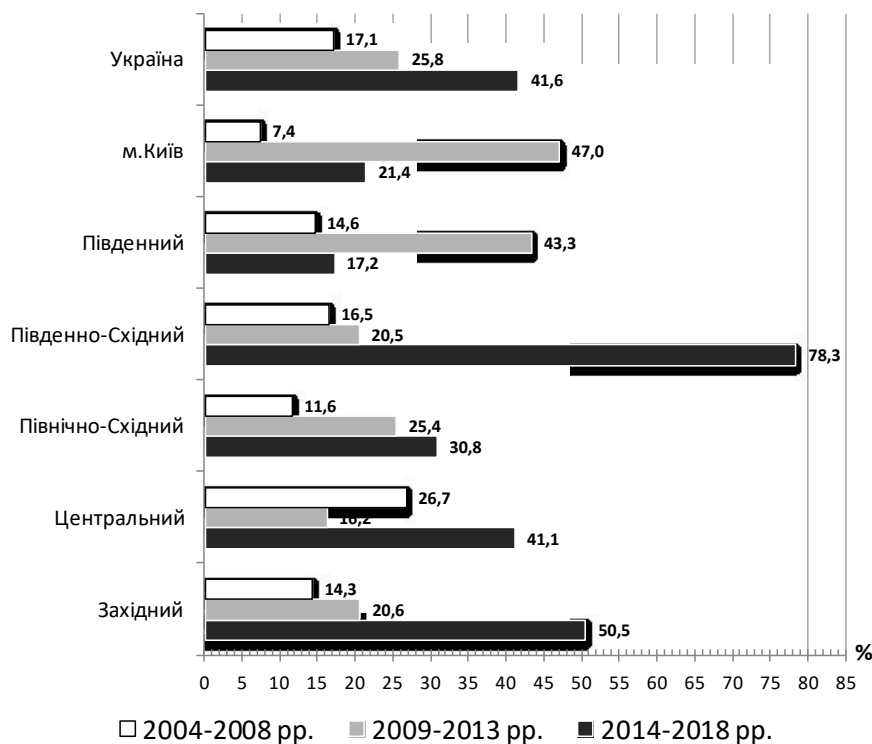


Рис. 3.4 Динаміка приросту рівнів захворюваності на рак передміхурової залози чоловічого населення в розрізі регіонів за періодами вивчення

Дані рис. 3.4 підтверджують інтенсивніше зростання захворюваності за 2014 – 2018 pp. у порівнянні з попередніми п'ятиріччями, по всій території України. Найсуттєвішим воно було в Південно-Східному (на 78,3%), Західному (на 50,5%) та Центральному (на 41,1%) регіонах. Проте, попри всі коливання, рівень захворюваності найвищим, впродовж усього періоду вивчення, був у м. Києві та Південному. Звісно, їм належали поперемінно 1 та 2 місце. Наступні 3 та 4 – переважно Південно-Східному та Центральному при тому, що іноді вони мінялися місцями. Останні два (5 та 6) – займали Північно-Східний та Західний регіони відповідно. Коливання рівнів в розрізі регіонів спонукало дослідити коефіцієнт варіабельності, що було зроблено, а результати подані в табл. 3.8.

**Характеристика варіабельності показників захворюваності на рак
передміхурової залози в розрізі регіонів**

Регіони	Коефіцієнт C_v %					
	2004	2008	2009	2013	2014	2018
Західний	21,5	21,5	15,1	22,4	20,0	27,7
Центральний	20,6	14,7	9,6	13,3	21,7	18,3
Північно-Східний	18,5	12,3	15,0	7,5	38,7	7,9
Південно-Східний	18,0	17,0	21,6	10,0	11,3	29,5
Південний	20,3	25,0	23,2	26,7	17,7	10,2

Дані табл. 3.8, крім факту підтвердження різноманітності приросту рівнів захворюваності по окремим регіонам, більший інтерес представляють в порівняльному аспекті з показниками табл. 3.3, де вони відбивають процес поширеності. Результати такого співставлення свідчать про меншу варіабельність захворюваності, тобто рівень її стійкіший. Звідси випливає, що поширеність більшою мірою залежна від організації та якості надання спеціалізованої допомоги і тому показники поширеності суттєвіше різняться між собою по регіонам.

З метою узагальнення уявлення зазначеного положення була дана оцінка регіональної варіабельності захворюваності чоловічого населення на РПЗ з позиції комплексного підходу за 2004 – 2018 роки (табл. 3.9).

За результатами компаративного аналізу табл. 3.4 та 3.9 отримано підтвердження, що показники поширеності загалом більше підвладні різноманітним зовнішнім впливам, на які наголошувалось вище.

**Характеристика варіабельності показників захворюваності на рак
передміхурової залози чоловічого населення України
за період 2004- 2018 роки**

Роки	Захворюваність (на 100 тисяч чоловічого населення 18 років і старші)	
	Коефіцієнт варіабельності, (Cv, %)	(min-max)
2004	23,8	(14,3-40,6)
2005	27,4	(12-44,5)
2006	23,1	(15,6-35,7)
2007	24,9	(17,4-46,2)
2008	23,0	(15,7-46,1)
2009	19,2	(20-47,1)
2010	22,1	(19,8-56,2)
2011	28,4	(20,9-67,6)
2012	27,6	(23,1-73,9)
2013	28,3	(19-74,4)
2014	36,5	(6,6-69,7)
2015	32,7	(7,33-72,55)
2016	31,8	(10,1-51,5)
2017	30,3	(8,7-38,3)
2018	29,8	(7,9-41,5)

Практична охорона здоров'я для оцінки ситуації і прийняття управлінських рішень потребує узагальнених відомостей на основі трендових тенденцій. В табл. 3.10 подаються дані комплексної якісної характеристики за 15 років (2004 – 2018 рр.) показників захворюваності на РПЗ, з розподілом областей за рангом при дотриманні п'яти критеріїв рівнів: низький, нижче середнього, середній, вище середнього, високий.

Комплексна якісна оцінка областей України та ранговий їх розподіл за рівнями захворюваності на рак передміхурової залози серед чоловічого населення України за період 2004 – 2018 роки

Низький			Нижче середнього			Середній			Вище середнього			Високий		
Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг
Закарпатська	32,5	1	Сумська	39,6	5	Донецька	44,0	7	Вінницька	57,1	20	Миколаївська	62,4	23
Рівненська	32,7	2	Чернівецька	40,7	6	Київська	44,9	8	Одеська	59,0	21	м. Київ	67,8	24
Луганська	35,9	3				Дніпропетровська	46,0	9	Кіровоградська	59,0	22	Херсонська	86,4	25
Житомирська	37,4	4				Ів.–Франківська	46,3	10						
						Львівська	47,9	11						
						Тернопільська	48,5	12						
						Запорізька	50,8	13						
						Полтавська	51,8	14						
						Хмельницька	52,0	15						
						Волинська	53,0	16						
						Харківська	53,0	17						
						Чернігівська	53,4	18						
						Черкаська	54,0	19						

Співвідношення інформації табл. 3.5. та 3.10 дозволяє простежити, що більшість областей співпадає при стратифікації їх за обраними критеріями як за рівнем поширеності, так й за рівнем захворюваності.

Зазначене мотивувало з метою систематизації, сформувати кінцевий варіант розподілу території з урахуванням особливостей динаміки поширеності і захворюваності, як інструменту до прийняття відповідних організаційно – управлінських заходів щодо надання медичної допомоги хворим на РПЗ. Конкретні дані такої роботи подані в табл. 3.11 та рис. 3.5.

Як видно з ілюстративного матеріалу особливої уваги потребують 6 областей та м. Київ, які відносяться до групи з дуже високим (Херсонська), високим (Вінницька, Миколаївська, м. Київ) та вище середнього (Волинська, Одеська, Харківська) рівнями захворюваності та поширеності. Відносно благополучними слід вважати Житомирську, Закарпатську, Луганську, Рівненську, Сумську області з низьким рівнем.

Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна сформулювати декілька положень важливих з наукової і практичної точки зору. Підтверджено постійне стрімке зростання рівнів захворюваності та поширеності РПЗ по всій території України, інтенсивність зазначених процесів з роками збільшується. Перевага темпів приросту поширеності, а також коефіцієнтів варіабельності її показників над відповідними даними по захворюваності доводить про накопичення хворих, які перебувають на обліку, а також значну неоднозначність мінливості процесу в розрізі регіонів. Відоме значення впливу економічних, соціальних перетворень на епідеміологічні процеси спостерігаються й в даному випадку. Так, в останні два роки третього періоду відмічалась перевага приросту рівня захворюваності.

Таблиця 3.11

**Комплексна якісна оцінка областей України, їх ранговий розподіл за рівнями захворюваності, поширеності раку
передміхурової залози серед чоловічого населення України за період 2004 – 2018 роки**

Низький			Нижче середнього			Середній			Вище середнього			Високий		
Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг	Регіон	Оцінка %	Ранг
Рівненська	30,8	1	Чернівецька	38,8	6	Дніпропетровська	44,4	8	Харківська	56,6	19	Вінницька	64,7	22
Закарпатська	32,7	2	Донецька	43,6	7	Київська	45,1	9	Волинська	57,6	20	Миколаївська	65,6	23
Луганська	32,8	3				Полтавська	46,0	10	Одеська	61,5	21	м. Київ	70,2	24
Сумська	34,6	4				Ів.–Франківська	46,0	11				Дуже високий		
Житомирська	34,8	5				Хмельницька	46,7	12				Херсонська	84,1	25
						Чернігівська	48,2	13						
						Тернопільська	49,4	14						
						Запорізька	50,8	15						
						Львівська	52,8	16						
						Кіровоградська	53,0	17						
						Черкаська	53,3	18						

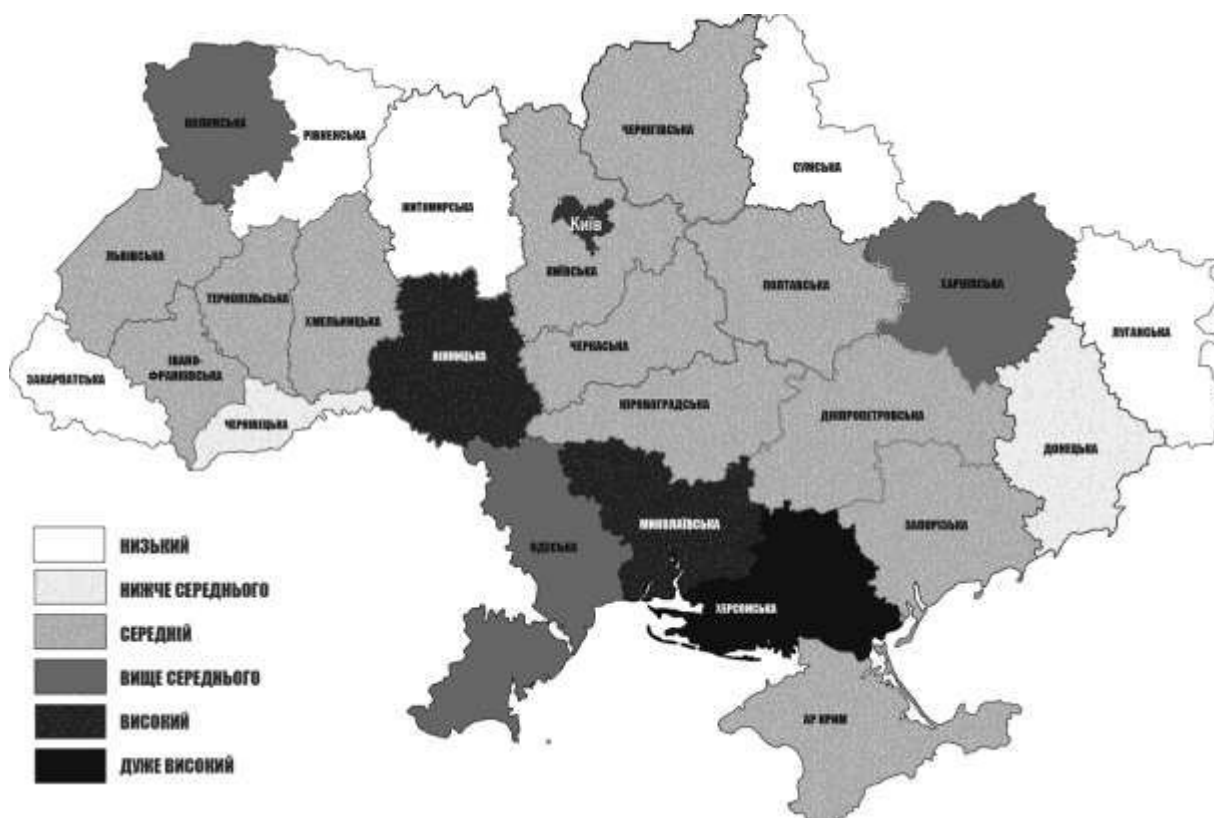


Рис. 3.5 Класифікація областей України за рівнями захворюваності та поширеності раку передміхурової залози серед чоловічого населення України за 2004 – 2018 роки

Зазначеному можна надати позитивну оцінку з огляду на збереження життя хворих, як результат наданої допомоги. Разом з тим, він свідчить про існуючі проблеми в організації та якості діагностики, лікування зазначеної категорії пацієнтів. Кластеризація адміністративних територій за комплексною якісною оцінкою процесів, що вивчалися, дозволила виявити ті, які потребують найбільшої уваги в цьому контексті.

Зазначене мотивує до подальшого пошуку можливостей попередження виникнення РПЗ, діагностики на ранніх стадіях, що вимагає реальної просвітницької підтримки, розробок скринінгових програм та їхнього впровадження. Подальшого розвитку потребує й удосконалення лікування, персоніфікований вибір якого передбачає ймовірність попередження рецидивування, що забезпечить не тільки тривалу канцерспецифічну виживаність, але й сприятиме збереженню якості життя. Зазначені позиції

будуть аргументовані результатами вивчення основних показників надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ в наступному підрозділі.

3.2 Основні результати спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози

При оцінці ситуації почнемо з аналізу динаміки хворих на РПЗ, виявлених при профілактичних оглядах, за якою можна судити про стан організації допомоги. Адже їх проведення обумовлено відповідними офіційними та рекомендованими документами і на сьогодні залишається провідним засобом виявлення патології на ранніх її стадіях. Загальна тенденція змін показника, разом з двома іншими, на які посилаємося і прокоментуємо нижче, подана на рис. 3.6.

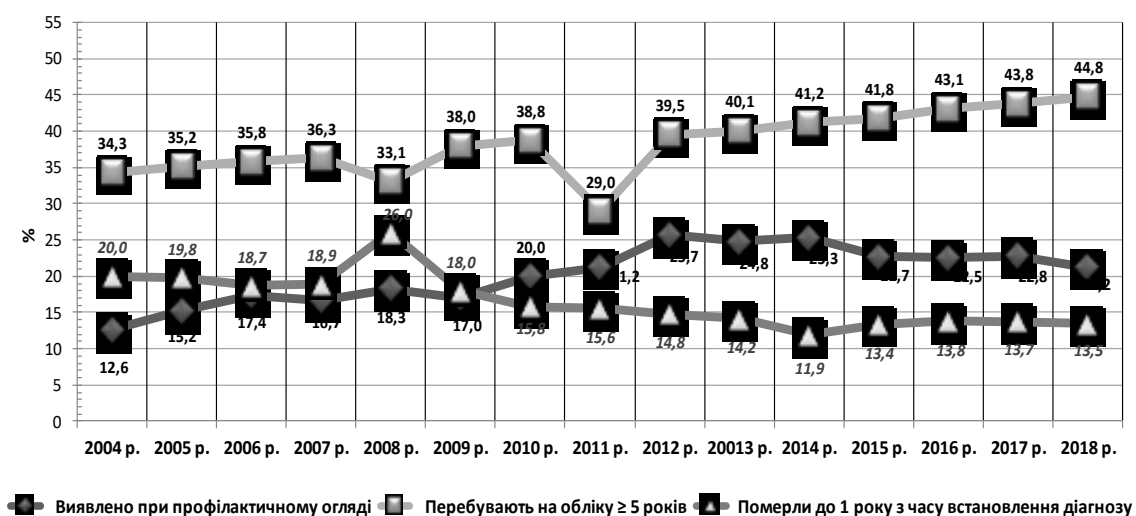


Рис. 3.6 Динаміка основних показників спеціалізованої допомоги хворим на рак передміхурової залози в Україні

Конкретні дані щодо кількості та структури розподілу хворих з вперше встановленим діагнозом в регіональному аспекті за 15 річний період відображені в табл. 3.12.

**Динаміка питомої ваги хворих на рак передміхурової залози, вперше виявлених при профілактичних оглядах
(M±m)**

Регіони	І період						ІІ період						ІІІ період						Темп п/з Δ (%)		
	2004			2008			2009			2013			2014			2018			за І	за ІІ	за ІІІ
	абс.	%	m	абс.	%	M	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	період	період	період
Західний	91	8,8	2,9	146	13,5	2,8	117	11,1	2,9	195	15,8	2,6	179	14,0	4,3	234	16,3	4,1	53,4	42,3	16,4
Центральний	92	11,1	3,3	164	17,1	2,9	153	16,3	2,9	198	18,8	2,8	182	15,3	2,4	189	15,5	2,0	50,0	15,3	1,3
Північно-Східний	53	11,7	4,4	55	11,3	4,3	69	14,7	4,2	106	20,0	3,9	118	18,9	3,4	134	22,5	5,4	-	36,0	19,0
Південно-Східний	182	11,4	2,3	310	17,3*	2,1	342	18,6	2,1	394	17,8	1,9	304	16,4	2,0	314	16,0	3,3	51,7	- 4,3	-2,4
Південний	84	10,2	3,3	168	13,2	2,6	128	13,2	2,9	441	32,7*	2,2	388	37,7	2,1	226	31,5	14,1	29,4	147,7	-16,4
м. Київ	130	33,3	4,1	206	50,5*	3,5	199	51,6	3,5	394	68,3*	2,3	359	55,5	3,0	306	55,2	2,4	52,4	32,4	-0,5
Україна	634	12,6	1,3	1054	18,3*	1,2	1019	17,9	1,2	1719	24,8*	1,0	1530	25,3	1,0	1430	21,2	1,1	45,2	38,5	-16,2

Примітка:* / різниця достовірна між показниками;

Δ/ темп приросту (зниження) в %.

Результати аналізу наочного матеріалу свідчать, що до 2014 року спостерігалось поступове зростання відсотка випадків встановлення РПЗ під час профоглядів. Проте, на жаль, темп його повільнішав з роками. Так, якщо з 2004 – 2008 рр. загальноукраїнський показник збільшився на 45,2%, а саме: з $12,6 \pm 1,3\%$ до $18,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), то в наступні п'ять років (2009 – 2013 рр.) лише на – 37,8% з $18,0 \pm 1,2\%$ до $24,8 \pm 1,0\%$ ($p < 0,05$). Відмінністю третього періоду стала негативна тенденція, показник зменшився на 16,2% і у 2018 р. дорівнював $21,2 \pm 1,1\%$ проти $25,3 \pm 1,0\%$ п'ять років поспіль ($p < 0,05$).

Таке положення, певним чином, можна пояснити погіршенням соціально – економічної, політичної ситуації в країні. Зазначений характер змін в цілому по Україні, за рідким винятком, відбиває процес, що спостерігався в регіонах. Варто звернути увагу на лінійну залежність між показниками захворюваності та виявлених хворих при профоглядах, що підсилює відоме значення останніх. Так, в столиці та Південному регіоні де весь час найвищі рівні захворюваності, найбільшим є й другий показник – питома вага встановленого діагнозу в результаті профоглядів (наприклад, при рівні захворюваності 35,3 та 30,6 відповідно у 2004 р. відсоток виявлених за профоглядами – 30,0% та 16,2%; у 2009 р. – 35,6 та 35,8 і 51,6% та 13,2%; у 2013 р. – 52,3 та 51,3 і 68,3% та 32,7%). Водночас, із меншим у 2,5 рази приростом рівня захворюваності за III період, ніж за другий, в Південному регіоні відсоток виявлених «нових» випадків був меншим на 16,4%.

Другим, визначальним, критерієм оцінки організації та якості надання медичної допомоги населенню і який, певним чином, пов'язаний з попереднім є відсоток вперше виявлених хворих на РПЗ за стадіями онкопроцесу (рис. 3.7) представлені трендові зміни, що визначають загальну тенденцію в динамічних рядах, представлених відсотками хворих із вперше діагностованим РПЗ I – II, III та IV стадіях в цілому по Україні.

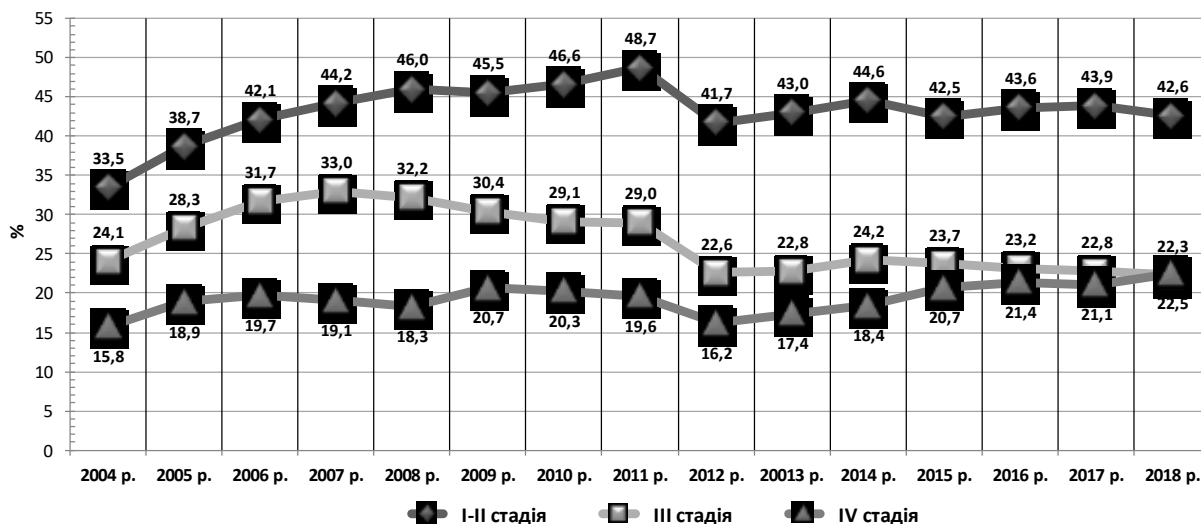


Рис. 3.7 Динаміка розподілу хворих на рак передміхурової залози за стадіями серед вперше виявлених в Україні

Перед детальним аналізом показників за стадіями варто відмітити позитивну динаміку як факту встановлення стадійності захворювання. Відсоток таких випадків зріс із покращенням диференційної діагностики, особливо в перші п'ять років (2004 – 2008 рр.), в зв'язку з поширенням на практиці застосування ПСА. Так, якщо у 2004 р. кількість випадків з визначеною стадією було 73,4%, то у 2008 р. – 96,5%. На жаль, в наступне п'ятиріччя показник зменшився до 83,2% у 2013 р., а в останнє (2014, 2018 рр.) дещо зріс, проте не перевищував 90%. З вказаних причин впродовж 2004 – 2008 років спостерігались найбільш суттєві зміни: на 37,3% збільшилась питома вага хворих на РПЗ I – II стадій (з 33,5% до 46,0%), на 33,6% – в III стадії (з 24,1% до 32,2%), водночас, на

15,8% стала більшою й при IV (з 15,8% до 18,3%). В наступні 2009 – 2013 рр. динаміка показників в I – II та IV стадіях більше нагадувала S подібну криву. Лише при III стадії чітко простежується тенденція до зменшення їх величин: з 30,4% у 2009 р. до 22,8% у 2013 р (на 25%). Впродовж останніх 5 років (2014 – 2018 рр.) спостерігалась негативна динаміка: на 22,3% збільшилось випадків діагностики патології на IV стадії, на 4,5% – зменшилось – в I – II та на 7,8% в III стадіях. Узагальнена картина

пов'язана за розрахованими середніми значеннями показників за періодами вивчення (табл. 3.13 та рис. 3.8).

Таблиця 3.13

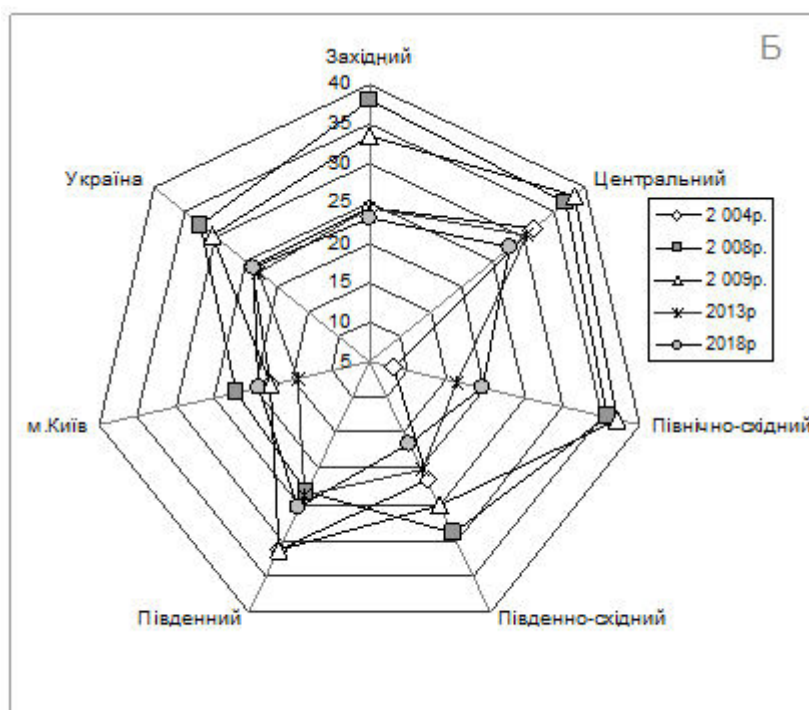
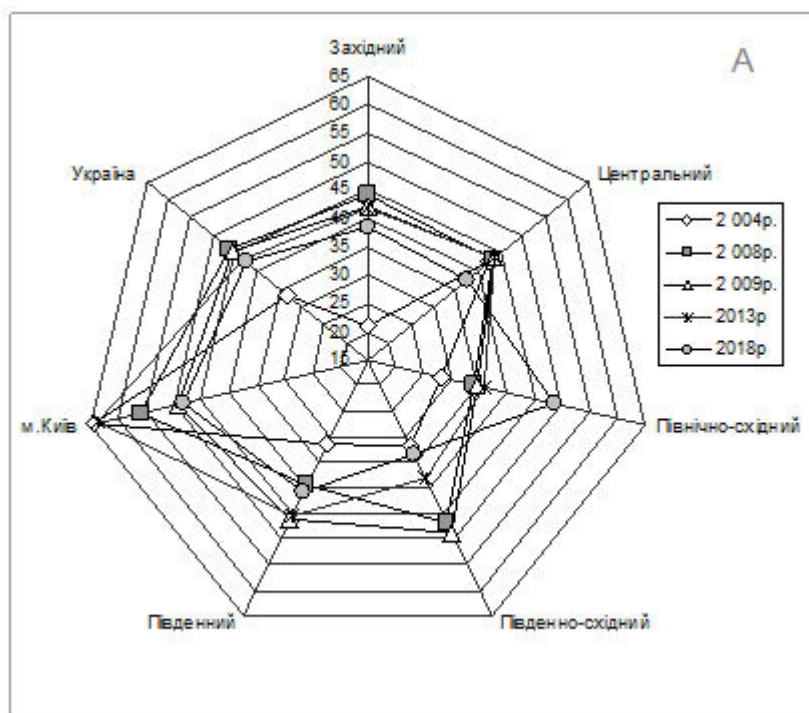
**Середні значення показників питомої ваги хворих за стадіями
вперше виявленого діагнозу раку передміхурової залози серед чоловіків
України за періоди вивчення (%); $M \pm m$**

Стадії	Періоди вивчення		
	2004 – 2008 рр.	2009-2013 рр.	2014 – 2018 рр.
I – II	40,9 $\pm$ 4,4	45,1 $\pm$ 2,5	43,4 $\pm$ 0,8
III	29,9 $\pm$ 3,3	26,8 $\pm$ 3,2	23,2 $\pm$ 0,7
IV	18,4 $\pm$ 1,6	18,8 $\pm$ 1,7	20,8 $\pm$ 1,2

Результати аналізу табл. 3.13 свідчать наскільки актуальним залишається питання раннього виявлення патології. Адже в цілому по Україні у меншій половини хворих РПЗ діагностується на I – II стадіях, практично у кожного четвертого на III і кожного п'ятого на IV стадії. Зазначена ситуація є стабільною, окремі коливання показників не мають достовірної різниці. Перспектива вирішення зазначеного завдання пов'язана як із розробкою, удосконаленням сучасних діагностичних технологій, скринінг тестів із залученням маркерів, так із налагодженням організації медичної допомоги. Остання, передусім, передбачає дотримання профоглядів, як одного на сьогодні із дієвих інструментів раннього виявлення патології. Об'єктивним підтвердженням положення є доведений лінійний зв'язок між явищами. Так, з вірогідним зростанням відсотка хворих

з вперше встановленим діагнозом під час профоглядів впродовж другого періоду (20,0 $\pm$ 1,5% проти 16,0 $\pm$ 2,0% в перший) зросла кількість випадків виявлених в I – II стадіях РПЗ (45,1 $\pm$ 2,5% проти 40,9 $\pm$ 4,4% в перший). Наступним прикладом є III період. Разом із негативною тенденцією (зменшення відсотка виявлених хворих при профоглядах на 16,2%) зросла питома вага із IVстадією РПЗ (на 22,2%). Мозаїчний характер показників

розподілу хворих за стадіями РПЗ в розрізі регіонів за роками наочно представлено на рис. 3.8. За таких умов були визначені усереднені їх значення за 2004 – 2018 роки (табл. 3.14).



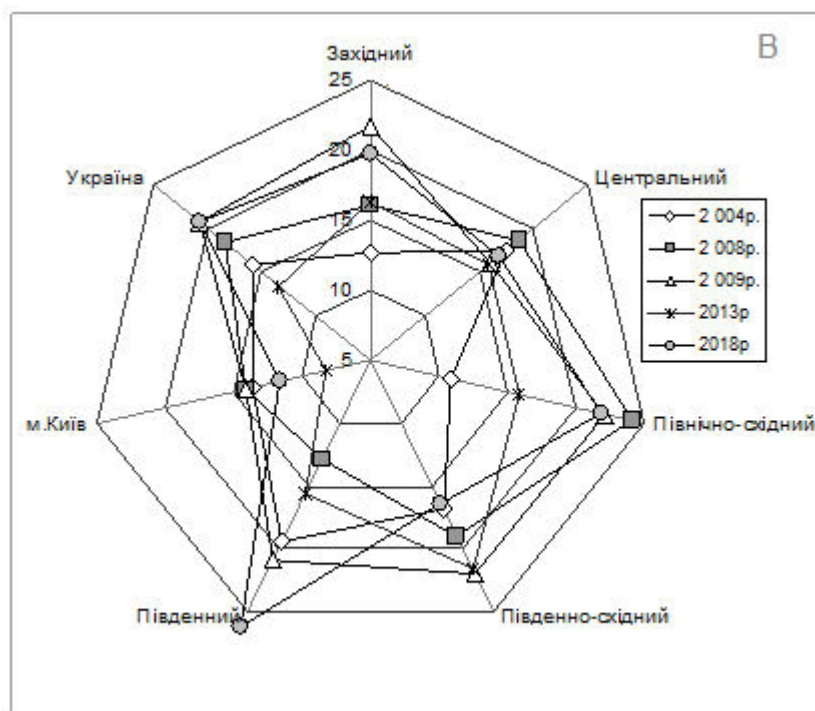


Рис. 3.8 Питома вага вперше виявлених хворих на рак передміхурової залози за стадіями в регіональному аспекті за періодами спостереження (А – I-II стадія, Б – III стадія, В – IV стадія)

Таблиця 3.14

Розподіл вперше виявлених хворих на рак передміхурової залози за стадіями в регіональному аспекті за 2004 – 2018 роки; (%) $M \pm m$

Регіони	Стадії					
	I - II		III		IV	
	%	m	%	m	%	m
Західний	32,3	7,2	27,8	5,2	17,5	2,9
Центральний	41,8	2,2	32,5	3,7	17,3	1,4
Північно-Східний	38,0	7,0	23,4	8,3	20,1	5,1
Південно-Східний	39,6	5,7	22,0	3,8	18,8	2,3
Південний	42,6	6,8	27,0	3,2	18,4	4,2
м. Київ	56,6*	6,2	18,8	2,7	12,5*	2,0
Україна	43,0	3,8	26,6	3,7	19,3	1,5

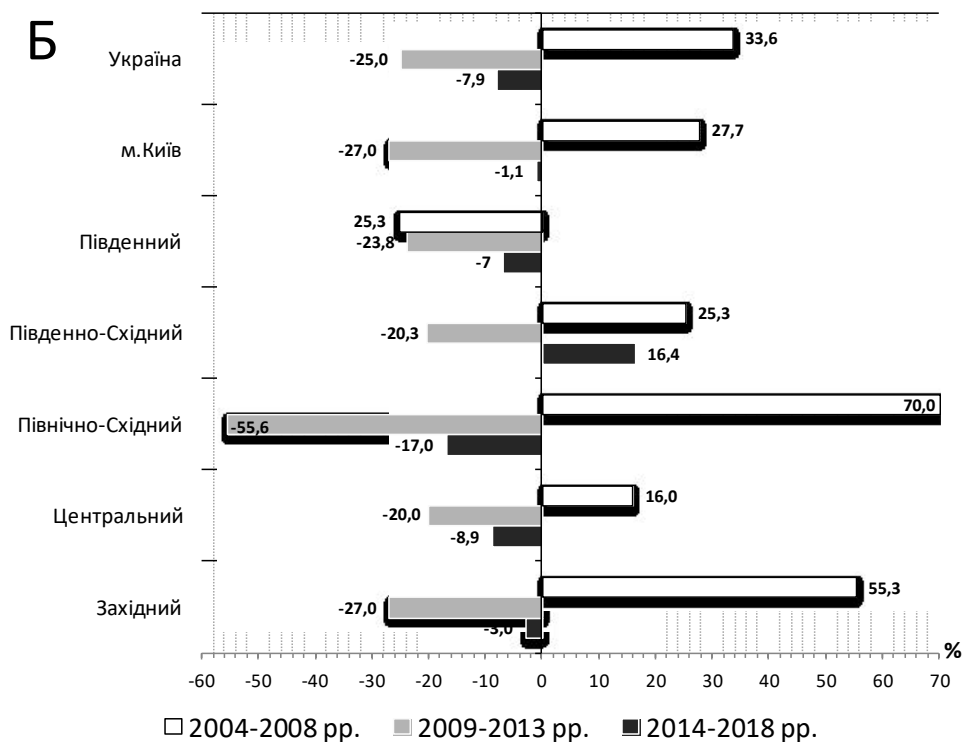
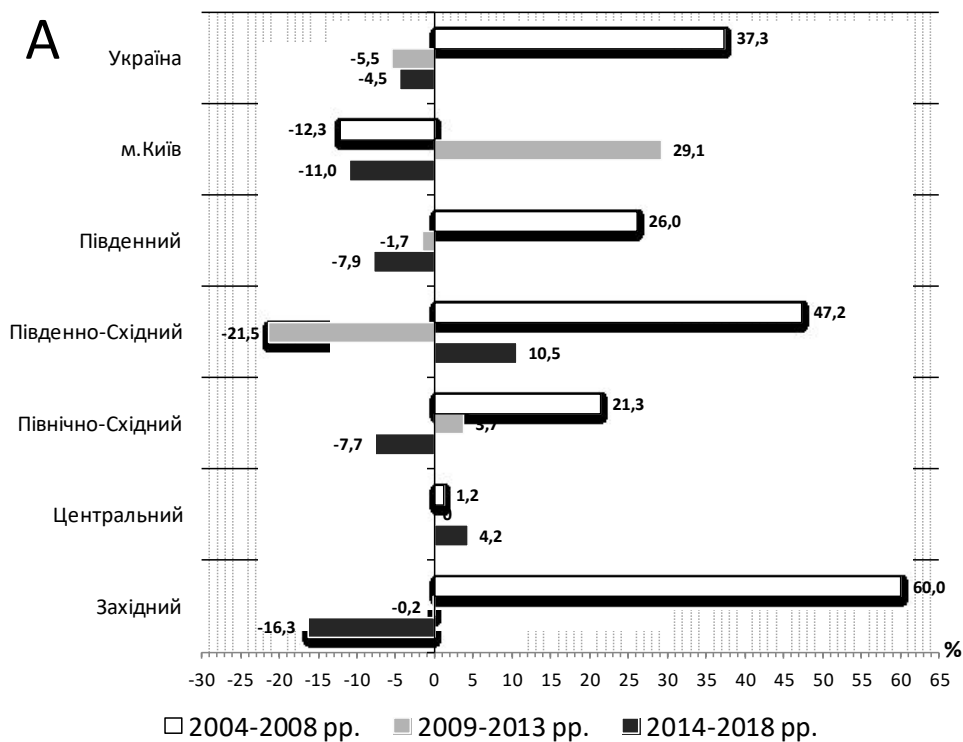
Примітка: * / різниця достовірна між показниками в стовпчику; $p < 0,05$.

За даними табл. 3.14 можна простежити, що в столиці, Південному, Центральному регіонах відсоток виявлених хворих на I – II стадіях перевищує або близький до середньо-українського. Відповідно менший він на зазначених територіях при IV стадії та суттєво вищий серед інших показник в Північно-Східному регіоні ($20,1 \pm 5,1\%$). Ретельний аналіз по областях дозволив виявити значні розбіжності в межах регіонів. Наприклад, у 2004 р. в Західному відсоток виявлених на I – II стадіях найбільшим був у Чернівецькій (40,0%), найменшим – у Івано-Франківській (9,4%), при IV стадії – у Рівненській (25,9%) та Львівській (7,6%) відповідно; у 2013 р. в Південно-Східному відповідно при I – II стадіях – у Кіровоградській (67,2%) та Луганській (32,3%), при IV – у Луганській (33,6%) найбільший та найменший у Запорізькій (14,8%). У 2018 р. за високим показником хворих, виявлених в I – II стадіях, виділялась Чернігівська область (56,29%), за нижчим – Полтавська (23,61%); обидві з Північно-Східного регіону. В IV стадії – в Закарпатській (41,03%) та Хмельницькій (4,28%) відповідно. За аналітико – синтетичним аналізом вдалося скласти перелік областей, де частіше за інші виявляється патологія в I – II стадії. До них відносяться столиця та 8 областей (Волинська, Івано-Франківська, Чернівецька, Кіровоградська, Хмельницька, Сумська, Київська, Херсонська). Занепокоєння викликають 6 областей (Житомирська, Закарпатська, Луганська, Полтавська, Тернопільська, Черкаська), для яких характерною ознакою є високий відсоток випадків онкопроцесу діагностованого на IV його стадії.

З метою порівняння процесів, що відбувалися по адміністративним територіям в аспекті діагностики РПЗ подамо рис. 3.9 з темпами приросту (зниження) показників за періодами дослідження.

Прокоментуємо представлені на рис. 3.9 дані поступово за стадіями. Як видно, впродовж перших 5 років (2004 – 2008 рр.) з різною інтенсивністю зріс відсоток хворих з I – II стадіями. Найбільшим приріст був в Західному (110%), найменший – в Центральному (1,2%), лише в столиці він зменшився на 12,3%. Для другого періоду (2009 – 2013 рр.) процес зростання залишався

в Північно-Східному регіоні, до якого приєдналась столиця. На решті території, а в результаті чого і в цілому по країні показник зменшився.



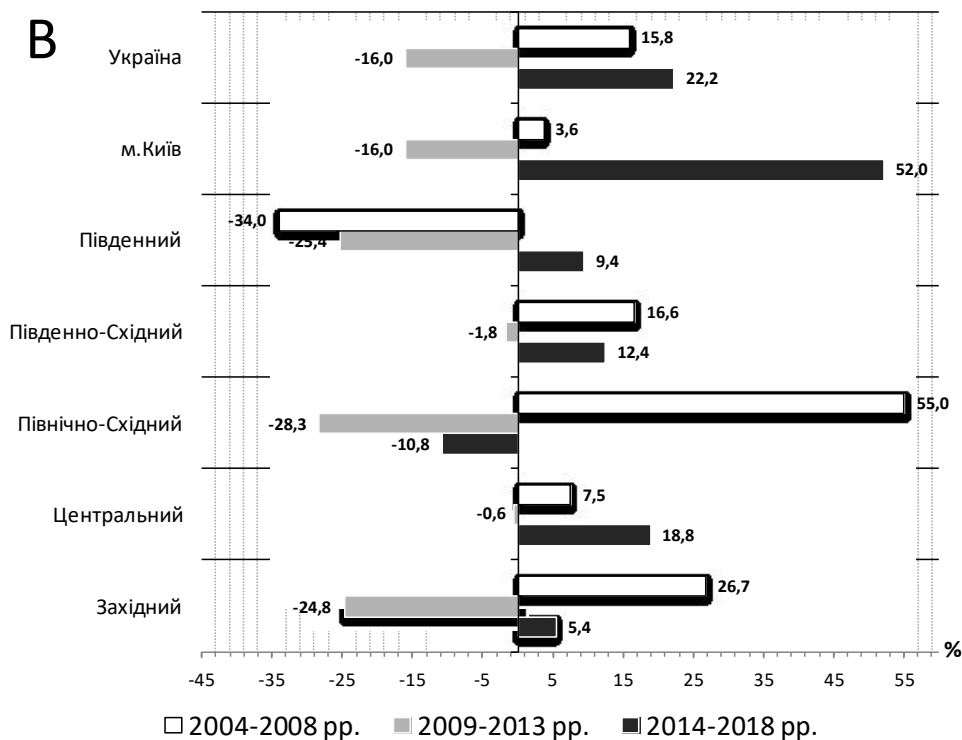


Рис. 3.9 Динаміка темпів приросту (зниження) відсотка вперше виявлених хворих на рак передміхурової залози за стадіями (А – I-II стадія, Б – III стадія, В – IV стадія)

Найбільш суттєво в Південно-Східному регіоні. Ситуація продовжує погіршуватись оскільки в останні п'ять років (2014 – 2018 pp.), за винятком Центрального та Південно-Східного регіонів, кількість випадків ранньої діагностики стала меншою. Зазначене відповідним чином відбивається на загальноукраїнському показнику, який продовжував зменшуватись. Що стосується питомої ваги випадків встановлення діагнозу на IV стадії, то перший період, за винятком Південного, визначався приростом показника; найбільшим він був в Північно-Східному (124,1%), найменшим – в столиці (3,6%). Проте, приріст хворих із I – II стадіями в цілому по Україні був удвічі більшим (37,3% проти 15,8% із IV стадією). Другому періоду притаманне повсюдне зменшення виявлення запущених онкопроцесів, інтенсивніше за інші це спостерігалось в Північно-Східному регіоні (на 28,3%), повільніше – в Центральному (на 0,6%). Зазначене призвело до того, що в країні за цей час темп зменшення виявлення хворих в IV стадії випереджав темп зменшення

при I – II стадіях, що можна оцінити позитивно. Ситуація останніх п'ять років визиває тривогу, з огляду на те, що за винятком Північно-Східного регіону, на решті території зріс відсоток вперше виявлених занедбаних хворих на РПЗ. Внаслідок чого показник в цілому по Україні зазнав негативних змін – збільшився на 22,2%.

Наведені вище дані вказують на існуючу неоднозначність та особливості діагностики РПЗ за роками в регіонах. Треба визнати залежність цього факту від багатьох модифікованих та немодифікованих факторів, до груп кожних з них входять суто медичні, особистісні, соціально – економічні, організаційні чинники. За ними визначаються напрями покращення ситуації в плані збереження, подовження життя пацієнтів. З цих позицій важливими є результати оцінки динаміки питомої ваги померлих до року з часу встановлення діагнозу та тих, хто живе 5 і більше років. Повернемося до рис. 3.5, за яким простежуються позитивні зміни. Практична стабільність відсотка померлих до року з часу встановлення діагнозу впродовж перших п'яти років змінюється щорічним зменшенням показника в наступні. В середньому по країні величина його за 2004 – 2008 роки дорівнювала $20,7 \pm 2,7\%$, за 2009 – 2013 рр. – достовірно зменшилась до $15,5 \pm 0,9\%$ і за 2014 – 2018 роки – до $13,3 \pm 0,3\%$, що вірогідно менше за попереднє значення. Співставлення отриманих даних із матеріалів табл. 3.13 підтверджує зворотню їх залежність від питомої ваги хворих на РПЗ, у яких патологія виявлена на I – II стадіях. Логічний характер зв'язку простежується й в регіональному аспекті (рис. 3.10).

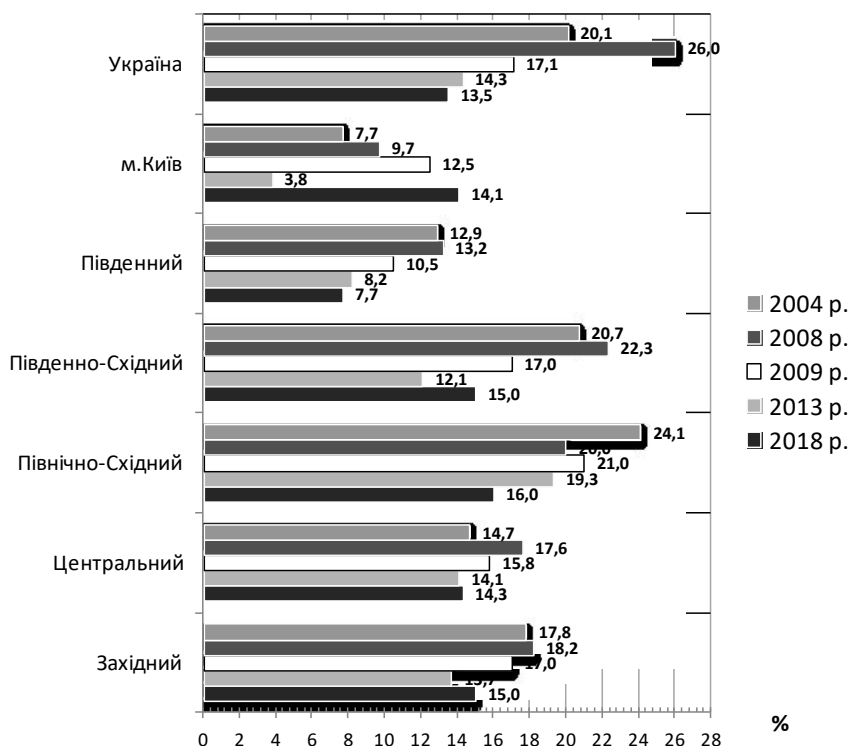


Рис. 3.10 Динаміка питомої ваги померлих до року з часу встановлення діагнозу раку передміхурової залози в розрізі регіонів за роками вивчення.

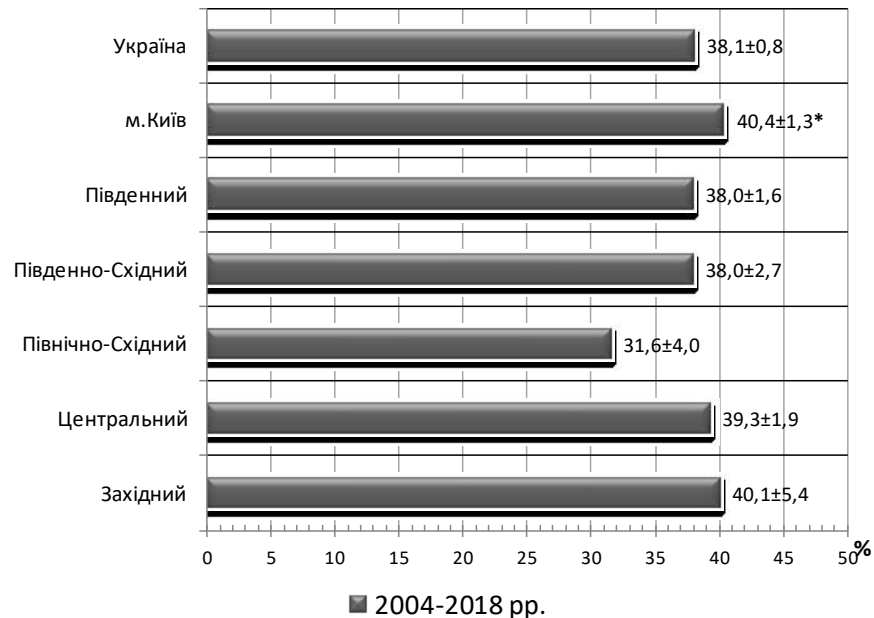
На рис. 3.10 представлені показники, за якими наявна позитивна динаміка в друге п'ятиріччя співпадає із зростанням випадків виявлення патології при профоглядах на ранніх стадіях захворювання. За такою ознакою виділяється столиця, Південний, Центральний регіони. Тоді як Північно-Східному та Південно-Східному притаманний лінійний процес: на тлі високих показників виявлення хворих на IV стадії РПЗ – більша питома вага померлих до року. Для третього п'ятиріччя, як відмічалось, характерна стабільність показника по країні, яка досягається тенденцією його збільшення в Західному, Північно-Східному, Південно-Східному регіонах та столиці з одночасним зменшенням в Центральному та Південному.

Завдяки успіхам в діагностиці, лікуванні, прогнозуванні рецидування в Україні спостерігається поступове не значне, проте, щорічне зростання питомої ваги хворих на РПЗ, що живуть 5 і більше років (рис. 3.6).

Як видно з рис. 3.6, за перші п'ять років показник дорівнював в середньому по країні $35,7 \pm 0,9\%$, за другі п'ять років він вірогідно зріс до $39,1 \pm 0,6\%$, а за 2014 – 2018 рр. достовірно збільшився від попереднього до

42,9±0,6%. За весь період спостереження питома вага тих, хто живе понад 5 років, практично стала більшою на 22% і у 2018 р. 44,8% складає цю категорію. Подібна динаміка за періодами характерна й для регіонів (табл. 3.15). Крім зростання різного темпу відсотка хворих, які перебувають на обліку понад 5 років, в кожному регіоні, з матеріалів табл. 3.15 видно, що Північно-Східний виділяється поміж інших за низьким показником, тоді як Південний та м. Київ – високим.

З метою уявлення загальної картини за територіями для кожної з них розраховано усереднене значення показника за 2004 – 2018 роки, які наочно ілюструють стан ситуації, що склався (рис. 3.11).



Примітка:*/ показник достовірно більший за інші; ($p < 0,05$).

Рис. 3.11 Середня питома вага хворих на РПЗ, які перебувають на обліку 5 і більше років в розрізі адміністративних територій (2004 – 2018 рр.)

Таблиця 3.15

Динаміка питомої ваги хворих на рак передміхурової залози, які живуть 5 і більше років ($M \pm m$)

Регіони	І період						ІІ період						ІІІ період					
	2004			2008			2009			2013			2014			2018		
	абс.	%	m	абс.	%	M	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
Західний	1420	35,3	1,3	1847	31,3	1,1	2004	38,5	1,0	2797	50,0	0,9*	3034	41,6	1,2	3933	45,2	1,2
Центральний	1264	36,0	1,4	1638	38,7	1,2	1748	39,2	1,2	2152	40,5	1,0	2293	40,0	3,4	2830	41,1	1,5
Північно-Східний	373	26,3	2,3	503	29,5	2,0	517	29,7	2,0	787	35,9	1,7*	862	35,8	0,7	1143	36,2	2,2
Південно-Східний	2208	33,6	1,0	3148	37,1	0,8*	3403	37,8	1,8	4676	39,2	0,7	3933	40,0	2,0	4998	41,3	2,5
Південний	1189	35,1	1,4	1703	35,6	1,2	1929	37,3	1,1	3016	40,6	0,9*	2628	41,2	2,6	3535	50,5	0,08
м. Київ	663	37,8	-	960	40,9	-	1045	42,0	-	1424	40,5	-	1537	40,4	-	2337	49,9	-
Україна	7168	34,3	-	9919	37,1	-	10772	38,0	-	15016	40,1	-	14287	41,2	-	18776	44,8	-

Примітка: * / різниця за роками достовірна; $p < 0,05$.

За даними рис. 3.11 очевидна потреба у термінових заходах щодо покращення спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ. Адже лише $38,1 \pm 0,8\%$ живе понад 5 років в цілому по Україні і, практично, таким, із незначними коливаннями, показник в усіх регіонах. Виняток складає столиця, де його величина достовірно вища ($40,4 \pm 1,3\%$), ніж в країні. Потреба у змінах обумовлена також негативною динамікою смертності від РПЗ. За 2004 – 2008 роки показник зріс по країні на 16,7% до 15,41 на 100 тис. у 2008 р., за 2009 – 2013 рр. темп його уповільнішав до 5,4%, а показник у 2013 р. досяг 17,29 на 100 тис., тоді як за 2014 – 2018 рр. знову став більшим на 15,9% до 21,34 у 2018 р. (на 100 тис.).

Підсумовуючи представлені вище відомості можна визначитись в основних наукових і практичних напрямках, розв'язання яких дозволить реально змінити ситуацію на краще. Проблемним, першочерговим питанням є раннє виявлення патології. Воно багатоаспектне, за ним стоїть потреба вирішення безлічі наукових і практичних задач – від вивчення, доведення ефективності, доцільності сучасних маркерів з їх впровадженням із розробкою, удосконаленням технології скринінгових програм до підвищення свідомості населення, передусім, щодо необхідності проведення профілактичних оглядів в силу безсимптомного перебігу захворювання саме на початкових його стадіях коли застосування новітніх технологій лікування спроможне зберегти життя. При цьому важливим є обізнаність з негативних факторів ризику. З огляду на значимість проблеми вирішуватись вона повинна з позиції системного підходу. Виникає потреба у скоординованій діяльності фахівців всіх рівнів медичної допомоги, особливо первинної із залученням лікарів загальної практики/сімейних. Має значення роль управлінців, організаторів охорони здоров'я, головних фахівців оскільки володіючи інформацією щодо стану питання на місцях, вони можуть цілеспрямовано приймати раціональні заходи.

Висновки до розділу 3

Встановлене стійке повсюдне, збільшення хворих на РПЗ; в результаті у 2018 р. в Україні на обліку перебувало 41929 чоловіків – на 48,0% більше, ніж 10 років та удвічі, ніж 15 років поспіль. Приріст уповільнювався з кожним п'ятиріччям: 32,1%, 28,2% та 20,8%. Динаміка рівня поширеності подібна: темп приросту 33,2% та 28,3% відповідно за перші два періоди змінився зменшенням (на 1,6%) за 2014 – 2018 рр. до 214,4 на 100 тис. чол. населення. Перші три місця в територіальній структурі належать Південно-Східному, Західному та Південному регіонам. За комплексною інтегральною оцінкою показників поширеність (2004 – 2018 рр.) області розподілені за п'ятьма критеріями: рівень низький – 5 областей, нижче середнього – 3; середній – 10; вище середнього – 4 та високий – 4 адмінтериторій; до останніх віднесені Миколаївська, Вінницька, Херсонська області та столиця.

Виявлено в Україні щорічне збільшення хворих на РПЗ з вперше встановленим діагнозом; особливістю III періоду (2014 – 2018 рр.) був менший їх приріст за попередні два (11,6% проти 13,9% та 24,8% відповідно), а також зменшення в Південному регіоні та м. Києві. В результаті у 2018 р. взято на облік 7391 хворий, що більше на 34,2% та 18,5%, ніж 15 та 10 років тому. Динаміка рівня захворюваності відрізняється інтенсивнішим зростанням з кожним наступним п'ятиріччям: на 17,3%, 25,8% та 41,6% відповідно; у 2018 р. – 47,3 на 100 тис. чол. населення, що удвічі та 1,7 разів вищий ніж 15 та 10 років поспіль. За величиною показника виділяються столиця, Південний і Південно-Східний регіони. Виявлені особливості захворюваності по областях за комплексною оцінкою їх рівнів за 2004 – 2018 рр. в розрізі наступних критеріїв: низький – 4 області, нижче середнього – 2; середній – 14; вище середнього – 3 та високий – 3; до останніх відносились Миколаївська, Херсонська області та м. Київ.

Встановлена суттєва варіабельність показників поширеності та захворюваності за окремими територіями України, інтегральний коефіцієнт якої за 2004 – 2018 рр. зростає (C_v , % у 2004р. – 28,7 та 23,8; у 2018 р. – 35,1%

та 29,8% відповідно), стійка перевага показника поширеності над захворюваністю, а також більша перевага темпу його приросту свідчить, що процес накопичення хворих на РПЗ більшою мірою, залежний від організації та якості надання спеціалізованої допомоги.

За результатами систематизації трендової динаміки рівнів захворюваності та поширеності за комплексною оцінкою відповідних показників (2004 – 2018 роки) об'єктивізована узагальнена стратифікація областей: до територій з дуже високим ризиком віднесена Херсонська; з високим – Миколаївська, Вінницька та м. Київ, вище середнього – Волинська, Одеська, Харківська; відносно благополучними є Житомирська, Закарпатська, Луганська, Рівненська, Сумська.

Встановлено, що поступове уповільнення питомої ваги хворих на РПЗ, виявлених при профоглядах (за 2004 – 2008 рр. на 45,2%, за 2009 – 2013 рр. – на 37,8%), змінилося її зменшенням (на 16,2%) за 2014 – 2018 рр., в результаті показник становив 21,2%.

Встановлено, що впродовж періодів вивчення, в Україні у меншій половини хворих РПЗ діагностується в I – II стадіях (середні значення: за 2004 – 2008 рр. – $40,9 \pm 4,4\%$, 2009 – 2013 рр. – $45,1 \pm 2,5\%$, 2014 – 2015 рр. – $43,0 \pm 1,0\%$; $p > 0,05$), практично у кожного четвертого в III ($29,9 \pm 3,3\%$; $26,8 \pm 3,2\%$ та $23,2 \pm 0,7\%$ відповідно; $p > 0,05$), у п'ятого в IV ($18,4 \pm 1,6\%$; $18,8 \pm 4,7\%$ та $20,8 \pm 1,2\%$ відповідно; $p > 0,05$). Регіональні особливості проявилися тим, що лише в м. Києві, Південному та Центральному регіонах відсоток виявлених хворих на I – II стадіях перевищує або близький до середньо-українського, за найбільш високим ($20,1 \pm 5,1\%$) показником в IV стадії виділяється Північно-Східний регіон.

Простежено, що практична стабільність відсотка померлих до року з часу встановлення діагнозу по країні за 2004 – 2008 рр. ($20,7 \pm 2,7\%$), достовірно зменшилась за наступні 5 років до $15,5 \pm 0,9\%$ і за 2014 – 2018 рр. – до $13,3 \pm 0,3\%$; $p < 0,05$); підтверджено зворотній зв'язок між його величиною та відсотками хворих, у яких виявлено РПЗ в I – II стадіях і при профоглядах.

Водночас виявлена тенденція щорічного поступового збільшення хворих на РПЗ, що знаходяться на обліку 5 і більше років ($35,7 \pm 0,9\%$; $39,1 \pm 0,6\%$ та $41,5 \pm 0,5\%$ відповідно за періодами), проте за комплексним усередненим (за 2004 – 2018 рр.) показником кількість їх становила $38,1 \pm 0,8\%$, за регіонами величина його статистично не відрізнялася і лише в столиці була вищою ($40,4 \pm 1,3\%$).

Встановлена негативна динаміка смертності від РПЗ: зростання її за 2004 – 2008 рр. на 16,7% до 15,41 на 100 тис., дещо уповільнилось за друге п'ятиріччя (на 5,4% до 17,29), проте приріст за 2014 – 2018 роки став інтенсивнішим (на 15,9%), в результаті величина показника досягла 21,34 на 100 тис. у 2018 році.

Матеріали розділу опубліковані:

33. Григоренко ВМ, Бровко НВ, Данилець РО, Бардін АВ. Рак передміхурової залози: поширеність патології в Україні. *Урологія*. 2014; 2 (69): 24-29.
34. Данилець РО. Особливості захворюваності, поширеності раку передміхурової залози в Україні в регіональному аспекті за даними довготривалого спостереження. *Урологія*. 2017; 2(81): 39-48.
35. Данилець РО. Рак передміхурової залози в аспекті основних результатів надання спеціалізованої допомоги. *Здоров'я людини*. 2017; 1(60): 110-116.

РОЗДІЛ 4

ЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТСПЕЦИФІЧНОГО АНТИГЕНУ ТА ЙОГО ПОХІДНИХ В СТАНДАРТНОМУ КОМПЛЕКСНОМУ ОБСЯГУ ОБСТЕЖЕННЯ ПРИ ДІАГНОСТИЦІ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Згідно до задач дослідження метою даного етапу стала потреба удосконалення диференційної діагностики хвороб ПЗ та, зокрема, покращення раннього виявлення злоякісних новоутворень. Реалізація її потребувала комплексного, системного підходу. Його базовою складовою стало вивчення значення білкових біомаркерів як відомих та поширених, так й недостатньо задіяних в клінічній практиці на тлі інших, загальноприйнятих методах обстеження. Тому увага акцентувалась на порівняльному аналізі даних ПСА – тестування із результатами залучених його похідних критеріїв із модифікацією нормативів згідно повіковому розподілу чоловіків. Обсяг проведених досліджень, результати якого обговорюються в розділі, включав вивчення у 246 пацієнтів зПСА, вПСА, % ПСА, а також у 214 з них [-2] проПСА, % [-2] про ПСА та індекс здоров'я; ПСАГ – розрахований у 67 хворих на РПЗ, 51 – ДГПЗ та у 40 – практично здорових чоловіків (всього у 158 випадках). Далі подаємо дані поглибленого обстеження 246 чоловіків з вихідним рівнем зПСА в крові 0 – 20,0 нг/мл із яких, на основі ПРД, ТРУЗД та патоморфологічного аналізу біопсії, 68 виявилися умовно здоровими, 107 – мали РПЗ (в тому числі 62 – неагресивну та 45 агресивну форму), 71 – ДГПЗ. В табл. 4.1 подано розподіл пацієнтів вказаних груп спостереження в залежності від діапазону значень з ПСА, в табл. 4.2 – тільки хворі на РПЗ в повіковому аспекті.

Як видно з табл. 4.1. та 4.2 із 246 чоловік лише у 18 ($7,3 \pm 0,6\%$) рівень з ПСА був в межах 0 – 2,0 нг/мл), при чому $77,8 \pm 9,8\%$ з них (14 осіб) були умовно здорові. Проте, у 2 пацієнтів діагностовано неагресивна форма (при Глісоні 5,6 балів) РПЗ та у 2 – ДГПЗ. Зазначимо, що переважна більшість

перебувала у віці 45-54 років (11 із 18 – 61,1%), решта 4 (22,2%) – 55-64 років та 3 (16,7%) – 65-74 років.

Таблиця 4.1

Розподіл пацієнтів за рівнем ПСА в крові в залежності від патологій

Діапазони зміни зПСА (нг/мл)	Кількість осіб	Умовно здорові (УЗ)			Хворі на РПЗ (неагресивна форма)			Хворі на РПЗ (агресивна форма)			Хворі на ДГПЗ		
		абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
0-2,0	18	14	77,8	9,8	2	11,1	7,4	0	0	0	2	11,1	7,4
2,1-4,0	65	33	50,8	6,2	13	20,0	4,9	6	9,2	3,5	13	20,0	4,9
4,1-10	107	21	19,6	3,8	26	24,3	4,1	19	17,7	3,6	41	38,3	5,0
10,1-20	56	0	0	0	21	37,5	6,4	20	35,7	6,4	15	26,8	6,0
Загалом	246	68	-	-	62	-	-	45	-	-	71	-	-

З рівнем зПСА в крові в межах 2,1 – 4,0 нг/мл було 65 чоловіків, що становило $26,4 \pm 7,8\%$ від загальної кількості. Серед них умовно здоровими виявилися $50,8 \pm 6,2\%$ (33 особи), хворими на ДГПЗ – $20,0 \pm 4,9\%$ (13), на РПЗ – $29,2 \pm 5,6\%$ (19), причому 13 із них мали неагресивну форму при Глісоні 5 та 6, а інші 6 – агресивну із Глісоном 7 та 9 балів 5:1 (табл. 4.3). Чоловіки у цьому діапазоні зПСА були старше за попередніх: $60,0 \pm 6,0\%$ належали до вікової групи 55-64 років, решта розподілилась: 25% – 45-54 років, $12,3 \pm 4,0\%$ – 67-74 pp. та $3,0 \pm 2,1\%$ – 75-84 років. Умовно здорові були у віці 55-64 років.

За рівнем зПСА в крові в межах 4,1-10 нг/мл виявлено 107 осіб, або $43,5 \pm 3,1\%$ від їх загальної кількості. Серед них умовно здоровими визнано $19,6 \pm 3,8\%$ (21 чол.), хворими на неагресивну форму РПЗ – $24,3 \pm 4,1\%$ (26 чол.), з агресивною формою – $17,7 \pm 3,6\%$ (19 чол.) та хворими з ДГПЗ – $38,3 \pm 5,0\%$ (41 чол.).

Таблиця 4.2

Розподіл хворих з урахуванням віку на РПЗ за віком та вмістом зПСА в крові

Вік	Всього			в т. ч. з РПЗ			Вміст зПСА в крові (нг/мл)											
	абс.	%	m	абс.	%	m	0 – 2,0			2,1 – 4,0			4,1 – 10,0			10,1 – 20,0		
							абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m	абс.	%	m
45 - 54	31	12,6	2,1	2	1,9	1,3	-	-	-	-	-	-	1	50,0	-	1	50,0	-
55 – 64	119	48,4	3,2	49	45,8	4,8	-	-	-	11	22,4	5,9	22	44,9	7,1	16	32,7	6,7
65 – 74	88	35,8	3,0	49	45,8	4,8	2	4,1	2,8	6	12,2	4,6	19	38,8	7,0	22	44,9	7,1
75 – 84	8	3,2	1,1	7	6,5	2,3	-	-	-	2	28,6	17,0	3	42,8	18,7	2	28,6	17,0
Разом	246	100,0		107	100,0		2	1,9	1,3	19	17,8	3,7	45	42,0	4,7	41	38,3	4,7

За віком цей піддіапазон зПСА у 92,3% випадків представлений чоловіками 55-74 років. Лише 30% мали 45-54 років та 4,6% – 75-84 років. Із 45 онкохворих у 26 індекс Глісона становив 5 та 6 балів у співвідношенні 7:19, а у 19 – 7, 8 та 9 балів у співвідношенні 12:4:3 (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Розподіл хворих на РПЗ за індексом Глісона в залежності
від вмісту ПСА в крові**

Концентрація ПСА (нг/мл)	Індекс Глісона (бали)										Разом
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
	5		6		7		8		9		
0-2,0	1	7,1	1	2,1	-	-	-	-	-	-	2
2,1-4,0	2	14,2	11	23,0	5	20,0	-	-	1	9,1	19
4,1-10,0	7	50,0	19	39,6	12	48,0	4	44,4	3	27,3	45
10,1-20,0	4	28,6	17	35,4	8	32,0	5	55,6	7	63,6	41
Разом	14	100,0	48	100,0	25	100,0	9	100,0	11	100,0	107

До діапазону з найбільшим рівнем зПСА (10,1-20,0 нг/мл) увійшло 56 із 246 пацієнтів (22,8±2,6%). Серед них умовно здорових чоловіків не було, основну групу утворювали хворі на РПЗ – 73,2% (41), решту 26,8% – на ДГПЗ. Переважна більшість чоловіків мала 55-74 роки, лише 1 пацієнт був молодший за 55 років, а 2 – старші за 74 роки. За результатами біопсій у 41 випадку встановлена наявність злоякісної пухлини, з них у 20 (48,8%) індекс Глісона – 5 та 6 у співвідношенні 4:17, а у 21 (51,2%) – індекс Глісона 7, 8, 9 у співвідношенні 8:5:7 (табл. 5.3).

Таким чином, за результатами представлених даних отримано підтвердження недосконалості зПСА в якості визначального критерію при диференційній діагностиці хвороб ПЗ. Адже, навіть, при зПСА в діапазоні 0 – 2,0 нг/мл у 22,2% випадках спостерігались пухлини ПЗ, а в діапазоні 2,1 – 4,0 нг/мл (при верхній межовій нормі) – патологія мала місце у 32 із 65 обстежених (49,2%), при чому у більшій половині (59,4% – 19 чол.) із них був РПЗ. Більше того, при значеннях зПСА 4,1 – 10,0 нг/мл – практично кожен п'ятий виявився умовно здоровим. Разом з тим, треба наголосити, що з

віком зростає частота випадків із ПСА в діапазоні $\geq 4,1$ нг/мл, а саме у віці 45-54 років – у $6,4 \pm 4,3\%$, 55-64 – $32,0 \pm 4,2\%$, 65-74 – $46,6 \pm 5,3\%$, 75-84 років – $62,5 \pm 17,1\%$. Цікавим виявився і той факт, що із 107 хворих на РПЗ у 41 (38,3%) рівень зПСА становив 10,0 – 20 нг/мл, тоді як у практично половини із них (21 чол.) індекс Глісона дорівнював 5 – 6 балів. Тобто, відсутність чіткої лінійної залежності між зазначеними двома показниками, що широко застосовуються на практиці, свідчить про недосконалість точної ранньої діагностики, що мотивує пошук можливості її удосконалення.

Для уточнення діагностичної цінності у всіх спостереженнях досліджувались наступні показники: [-2] проПСА, % [-2] про ПСА, вПСА, % вПСА та індекс здоров'я (ІЗ). Результати їх при різній патології з урахуванням віку в розрізі вже визначених вище межових значень зПСА крові представлені в табл. 4.4 та 4.5.

За порівняльним аналізом даних табл. 4.4 та 4.5 можна зробити декілька висновків. Один з них пов'язаний з віком пацієнтів. Так, простежуються наступні тенденції: серед умовно здорових чоловіків з віком зростають величини зПСА; у пацієнтів із ДГПЗ вона зберігається, а у випадках РПЗ має зворотній характер, коли у молодших за віком рівень показника більший, що пов'язано із агресивнішим перебігом РПЗ. Наступний висновок в тому, що із всіх параметрів, що визначають вміст зПСА, вПСА та [-2]проПСА в крові, а також величин їх спеціальних показників (% вПСА, % [-2]проПСА, ІЗ) найбільш інформативним і таким, що має найбільшу дискримінаційну силу щодо диференційної діагностики ДГПЗ та РПЗ, виявився ІЗ. Варто зазначити, що виражені прогностичні властивості ІЗ спостерігались у всіх 4-х діапазонах вмісту зПСА в крові. Що стосується останнього, то його відмінності чітко простежувались між групами пацієнтів з ДГПЗ та РПЗ лише у найвищому діапазоні (10,1-20,0 нг/мл).

Таблиця 4.4

Розподіл обстежених за результатами різновидів параметрів ПСА та його похідних з урахуванням віку та залежності від діапазону вихідних значень зПСА

Параметр	Діапазони кількісних змін зПСА (нг/мл)					
	0 – 2,0			2,1 – 4,0		
	УЗ	ДГПЗ	РПЗ	УЗ	ДГПЗ	РПЗ
Вік* (роки) (мін.-макс.)	51 ^a ±1,2 (45-56)	65 ^a ±1,4 (56-74)	70±3,0 (66-74)	58 ^a ±2,3 (45-64)	62±0,8 (55-74)	65 ^a ±1,8 (55-74)
зПСА* (нг/мл) (мін.-макс.)	0,6 ^a ±0,2 (0,5-1,5)	1,4 (1,3-1,6)	1,9 ^a ±0,6 (1,1-2,0)	2,6 ^a ±0,4 (2,1-2,8)	3,8 ^a ±0,5 (3,6-4,0)	3,8 ^b ±0,7 (3,4-3,9)
[-2]проПСА* (пг/мл) (мін.-макс.)	5 ^a ±1,2 (3-20)	9±0,9 (8-10)	10,5 ^a ±1,8 (10-11)	8 ^a ±0,9 (3-25)	17 ^a ±2,0 (3-27)	19,5 ^b ±2,8 (8-38)
вПСА* (нг/мл) (мін.-макс.)	0,4 (0,3-1,2)	0,45 (0,4-0,5)	0,45 (0,4-0,5)	0,7 (0,4-1,7)	0,9 (0,2-1,2)	0,65 (0,5-0,8)
% [-2]проПСА* (%) (мін.-макс.)	1,2 ^a ±0,01 (1,0-1,7)	1,9 ^a ±0,03 (1,8-2,0)	2,2 ^b ±0,2 (2,1-2,3)	1,1 ^a ±0,2 (0,8-1,5)	1,8 ^a ±0,1 (1,5-2,2)	2,0 ^b ±0,7 (1,7-4,8)
% вПСА* (%) (мін.-макс.)	67,6 ^a ±4,5 (60-78)	33,7 ^a ±3,2 (31-33,8)	23,7 ^{bс} ±2,8 (23,5-24)	32,0 ^a ±4,0 (17-59)	25,0 ^a ±3,9 (5-31)	17,0 ^b ±1,3 (12-20)
Індекс здоров'я* (у.о.) (мін.-макс.)	9 ^a ±2,9 (7-21)	22 ^a ±1,7 (21-25)	30 ^{bс} ±1,5 (29-32)	17 ^a ±2,3 (12-25)	35 ^a ±3,1 (29-44)	39 ^b ±2,8 (31-95)

Примітка: */ наявність однакових літер над медіаною параметра у двох різних групах вказує на наявність статистично значущих відмінностей; $p \leq 0,05$;
УЗ – умовно здорові.

Таблиця 4.5

Розподіл обстежених за результатами різновидів параметрів ПСА та його похідних з урахуванням віку та залежності від діапазону вихідних значень Зпса

№	Параметр	Діапазони кількісних змін зПСА (нг/мл)					
		4,1 – 10,0			10,1 – 20,0		
		УЗ	ДГПЗ	РПЗ	УЗ	ДГПЗ	РПЗ
1	Вік* (роки) (мін.-макс.)	60 ^a ±2,1 (50-64)	68 ^a ±4,0 (54-76)	69 ^b ±3,0 (51-77)	-	70±3,4 (59-74)	66±2,2 (53-79)
2	зПСА* (нг/мл) (мін.-макс.)	4,9 ^a ±1,1 (4,1-5,6)	7,3 ^a ±1,5 (4,2-9,8)	9,2 ^b ±2,4 (4,2-9,8)	-	12,3±2,1 (10,5-19,1)	18,5±2,5 (11,6-20,0)
3	[-2]проПСА* (пг/мл) (мін.-макс.)	14 ^a ±3,4 (5-30)	21 ^a ±2,7 (6-66)	23,5 ^b ±1,7 (4-70)	-	28 ^a ±1,8 (9-83)	43 ^a ±2,0 (10-140)
4	вПСА* (нг/мл) (мін.-макс.)	1,1 ^a ±0,1 (0,7-2,1)	1,5 ^a ±0,1 (0,5-3,6)	1,2 ^b ±0,03 (0,4-1,3)	-	2,8±0,4 (1,1-6,4)	3,3±0,7 (1,4-4,2)
5	% [-2]проПСА* (%) (мін.-макс.)	0,9 ^a ±0,01 (0,7-1,4)	1,4 ^a ±0,07 (1,2-1,8)	1,9 ^b ±0,03 (1,1-5,2)	-	1,0 ^a ±0,01 (0,8-1,3)	1,3 ^a ±0,01 (0,7-2,3)
6	% вПСА* (%) (мін.-макс.)	22 ^a ±2,1 (17-38)	21 ^b ±1,4 (12-37)	13 ^a ±1,6 (9-14)	-	23±2,3 (11-33)	18±3,0 (12,3-21)
7	Індекс здоров'я* (у.о.) (мін.-макс.)	20 ^a ±3,1 (14-33)	38 ^a ±4,0 (25-56)	58 ^b ±5,1 (23-63)	-	35 ^a ±4,1 (26-59)	56 ^a ±2,7 (24-147)

Примітка: */ наявність однакових літер над медіаною параметра у двох різних групах вказує на наявність статистично значущих відмінностей їх значень; $p \leq 0,05$;

УЗ – умовно здорові.

Дані вмісту вПСА не продемонстрували позитивних результатів з точки зору статистично значущих відмінностей між групами. [-2]проПСА, як показано, має чіткі дискримінаційні властивості щодо диференційної діагностики, за винятком першого діапазону (0-2,0 нг/мл). Такі ж властивості притаманні й % [-2]проПСА; ефективність показника починає проявлятися з концентрації зПСА в крові вище 2,0 нг/мл.

В табл. 4.6 представлені дані щодо ймовірності розвитку різновидів пухлин ПЗ в залежності від віку. Так, виявилось, що у чоловіків середнього віку (45-54 років) їх поява складала 0,06, причому без агресивного характеру перебігу. У чоловіків 55-64 років шанси підвищувалися до 0,7, а ймовірність виникнення злоякісної онкотрансформації агресивного генезу склала 0,5. У 65-74 річних вона підвищується до 1,25, а при переході до вікової категорії 75-84 роки дещо зменшується – до 0,7, що пояснюється чисельністю цієї групи. Водночас суттєво зростає також ймовірність появи агресивних пухлин, а саме: 0,9 та 2,5 відповідно. В даному випадку з віком даний характер перебігу учащається. Варто зазначити, що для всієї когорти пацієнтів ймовірність появи онкотрансформації дорівнювала 0,8, а онкотрансформації агресивного генезу – 0,7.

В ряді робіт доводиться, залежність виникнення онкотрансформації від особливостей генотипу пацієнтів, наявності в їх геномі активованих онкогенів, про що, в деякій мірі, можна судити на підставі расової приналежності та підвищеної схильності серед чоловіків в родині (братів, синів або батька) [102, 107, 225, 311].

Таблиця 4.6

Ймовірність розвитку (наявності) індолентних та агресивних злоякісних пухлин в залежності від віку

Вік пацієнтів (роки)	Кількість пацієнтів,	Кількість виявлених пухлин	Ймовірність виникнення пухлин (Претестові шанси)	Кількість агресивних пухлин	Ймовірність виявлення агресивних пухлин (Претестові шанси)	Кількість біопсій / з них позитивних (%)
45-54	31	2	0,06	0	0	15/2 (6,1)
55-64	119	49	0,7	17	0,5	93/49 (37,8)
65-74	88	49	1,25	23	0,9	125/49 (50,8)
75-84	8	7	7,0	5	2,5	13/7 (5,3)
Віковий діапазон 45-84	Кількість пацієнтів 246	Кількість виявлених пухлин 107	Загальна імовірність появи пухлин 0,8	Кількість агресивних пухлин 45	Імовірність появи агресивних пухлин 0,7	Кількість біопсій/з них позитивних 246/107

За результатами спеціального опитування пацієнтів, які прийняли участь у дослідженні, відносно наявності РПЗ серед членів їхньої родин отримано підтвердження місця родинної історії. У сім'ях з обтяжливим анамнезом стосовно РПЗ серед її чоловіків проявляється підвищена схильність до утворення пухлин і, навпаки. Так, в першому випадку ймовірність появи раку становила 0,9 проти 0,7 в другому; причому частота виникнення агресивних пухлин за таких умов зростала майже у 5,5 разів (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Залежність появи РПЗ у чоловіків від сімейного анамнезу

Сімейна історія	Кількість осіб	Кількість онкохворих	Ймовірність* появи раку	Кількість хворих з агресивними пухлинами	Ймовірність* появи агресивних пухлин
Позитивна	27	13	0,9	9	2,2
Негативна	229	94	0,7	4	0,04

Примітка: */ претестові шанси.

Далі представимо результати обстеження пацієнтів за допомогою ПРД та ТРУЗД (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Результати ПРД та ТРУЗД у обстежених пацієнтів

Діагноз	Кількість спостережень	ПРД						ТРУЗД					
		норма		Ознаки ДГПЗ		Ознаки РПЗ		Норма		Ознаки ДГПЗ		Ознаки РПЗ	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
РПЗ(+)	107	21	19,6	34	31,8	52	48,6	17	15,9	43	40,2	47	44,0
РПЗ(-)	139	37	26,6	48	34,5	54	38,8	44	31,6	54	38,8	41	29,5

Як виявилось, серед 107 онкохворих передбачити патологію за допомогою ПРД та ТРУЗД було можливим практично однаково часто – у $48,6 \pm 4,8\%$ та $44,0 \pm 4,8\%$ випадках відповідно; $p > 0,05$. В той же час серед 139 пацієнтів, при відсутності РПЗ, ознаки його мали місце у вірогідно меншій кількості хворих при обох методах, проте достовірно частіше за результатами

ПРД, а саме у $38,8 \pm 4,1\%$ та $29,5 \pm 3,8\%$ відповідно ($p < 0,05$). Це вказує на достатньо низьку чутливість обох тестів і необхідність їх комплексування з іншими прогностичними маркерами при проведенні диференційної діагностики РПЗ. Не високою виявилась й їх специфічність: для ПРД – 27%, а для ТРУЗД – 32%. За загальними вимогами пацієнтів з ознаками патології ПЗ за результатами ПРД та (або) ТРУЗД виконувалась біопсія. На біопсію направлялись також пацієнти з рівнем зПСА в крові 3 нг/мл та вище. В останні роки серед урологів спостерігається тенденція до зниження нижньої межі критичного значення зПСА, що продиктовано переходом від калібровки Hybritech до WHO калібровки у сучасних імуноферментних аналізаторах. Остання, як виявилось, зумовлює появу занижених приблизно на 25% результатів [91, 162, 183]. Нами було зроблено 195 біопсій, 107 виявилось з них позитивними (табл. 4.3). Замітимо, що 14 біопсій мали індекс Глісона 5 балів, а 48 – 6. У 9 пацієнтів з індексом Глісона 6 (3+3) та у одного з рівнем 5 виявлено більше 2 біопсійних шматочків, уражених пухлиною, а у одного пацієнта з рахунком 6 на одній з біопсій довжина ураженості шматочка перевищувала 50 %, що за критеріями PRIAS також вказує на агресивний характер новоутворення.

На основі представлених вище результатів обстеження 56 пацієнтам було виконано радикальну простатектомію. Результати патоморфологічного аналізу пухлин, вилучених під час операцій, представлено в табл. 4.9.

Як свідчать дані табл. 4.9, за клінічною стадією хворі розподілялись наступним чином: у одного (1,8%) виявлена pT1 (pT1c), у 28 (50,0%) – pT2 (pT2a, pT2b, pT2c) та у 27 (48,2%) – pT3 (pT3a, pT3b). Індекс Глісона пухлин знаходився в межах 5-9 і узгоджувався з даними патоморфологічного аналізу біопсій, за винятком одного випадку коли індекс $3+5=8$ при біопсії був змінений на 3+4.

Таблиця 4.9

**Дані патоморфологічного аналізу пухлин після проведення
радикальної простатектомії (n=56)**

№	Параметри	Кількість пацієнтів, абс. (%)
1	Загальна кількість онкохворих	107
2	Кількість онкохворих з агресивними пухлинами	45 (42,0)
3	Кількість пацієнтів з індолентними пухлинами	62 (58,0)
4	Кількість пацієнтів, які не відповідали критеріям довготривалого безопераційного спостереження і яким виконана РПЕ	56 (52,3)
5	Індекс Глісона	
	2+3=5	1 (1,8)
	3+3=6	10 (17,9)
	3+4=7	22 (39,3)
	4+3=7	4 (7,1)
	4+4=8	1 (1,8)
	3+5=8	7 (12,5)
	4+5=9	11 (19,6)
6	pT-стадія	
	pT1c	1 (1,8)
	pT2a	5 (9,0)
	pT2b	11 (19,6)
	pT2c	12 (21,4)
	pT3a	19 (34,0)
	pT3b	8 (14,2)
7	Проникнення пухлин у капсулу	
	Так	17 (30,4)
	Ні	39 (69,6)
9	Ураження лімфовузлів	
	pNO	44 (78,6)
	pN1	9 (16,0)
	pN2	3 (5,4)

Примітка: */ Критерії відбору на радикальну простатектомію (РП): кількість уражених пухлиною біопсійних шматочків більше 2, довжина ураження хоча б в одному біопсійному шматочку більше 50 %, індекс Глісона ≥ 7 , зПСА $\geq$ нг/мл. Безопераційне довготривале спостереження за онкохворими здійснювалось за ситуації одночасного невиконання всіх вищевказаних умов.

У 30,4% прооперованих онкохворих спостерігалось проростання пухлин у капсулу, причому позитивні краї було зареєстровано у 23 випадках. До того

ж, у 78,6% хворих встановлено ураження лімфовузлів, що поєднувалось з міграцією пухлини на сім'яні пухирці.

Результати аналізу об'єму ПЗ за допомогою ультрасонографії представлені на рис. 4.1.

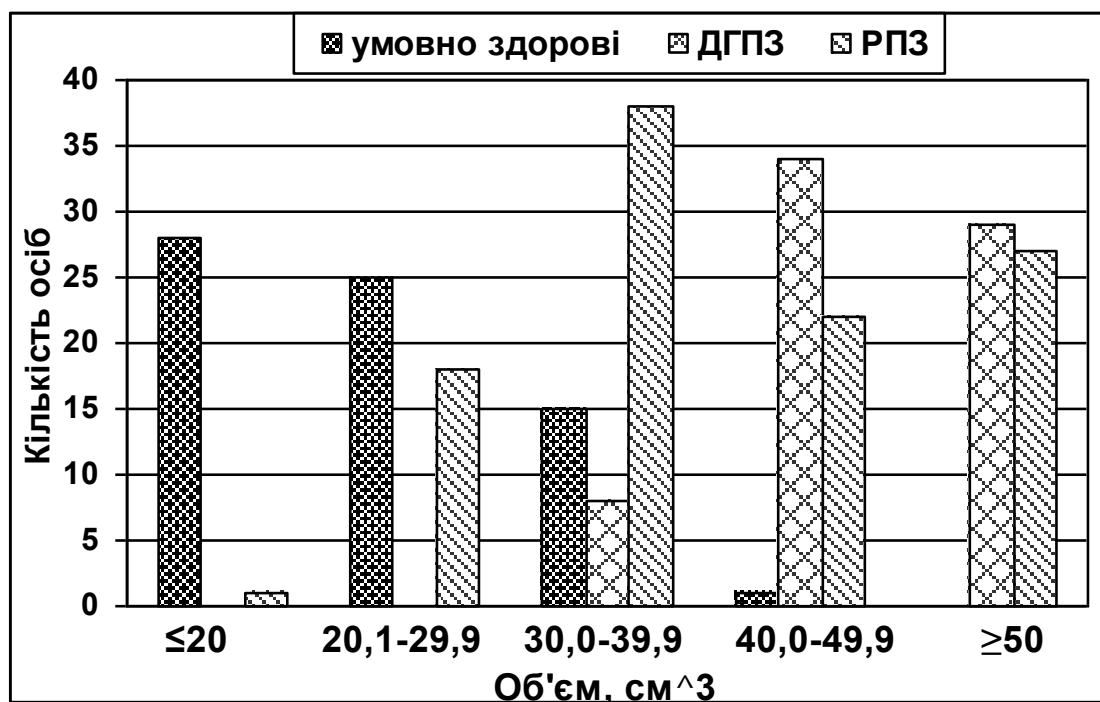


Рис. 4.1 Об'єм передміхуровій залозі в залежності від патології

Як видно, у пацієнтів з нормальним фенотипом ПЗ її об'єм не перевищував 9-40 см³; у найбільшій кількості чоловіків (28 осіб) він був менше 20 см³. Серед обстежених з показником 20,1-29,9 см³ кількість чоловіків з нормальною ПЗ зменшилась до 25, а з об'ємом ПЗ 30,0-39,9 см³ до 15 чоловік. У хворих на РПЗ спостерігалась широка варіація значень показника (від 16 см³ та більшим за 100 см³). У максимальній кількості онкохворих об'єм ПЗ становив 30,0-39,9 см³, яка поступово починала зменшуватись при переході у діапазон підвищених її значень (вище за 40 см³). Найбільше хворих на ДГПЗ мали об'єм ПЗ 40,0-49,9 см³; в діапазоні 10-30 см³ їх не спостерігалось.

Крім того, вважали доцільним проаналізувати діагностичні властивості по виявленню РПЗ таких показників як вміст вПСА, [-2]проПСА в крові пацієнтів, а також похідних від них - % вПСА, % [-2]проПСА та ІЗ в широкому діапазоні значень зПСА (табл. 4.10). Виявилося, що при величенні показника 0-20,0 нг/мл спостерігались чіткі відмінності між пацієнтами, які мали та не мали РПЗ за такими критеріями, як [-2]проПСА, вПСА, % [-2]проПСА, % вПСА та ІЗ, тоді як за віком вона не проявлялася.

В діапазоні зПСА 2,0-20,0 нг/мл відмінності за вмістом вПСА в крові між групами пацієнтів з РПЗ та без РПЗ були незначними, а при подальшому його звуженні (до величини 4,0-20,0 нг/мл) стали виразнішими. В той же час [-2]проПСА, % [-2]проПСА, % вПСА та ІЗ зберігали виявлену особливість і в наступних двох діапазонах.

На коробочкових діаграмах (рис. 4.2) представлено зміни концентрації зПСА в крові хворих на РПЗ та за його відсутності. Всі значення, що знаходились в другій та третій квартилі (25-75 %), розмістились в межах прямокутника. Окремими кружечками за межами вус позначені ті значення, що за своєю абсолютною величиною перевищують величину в 1,5 висоти прямокутника. Як видно з ілюстративного матеріалу, відмінності між двома групами пацієнтів за критерієм зПСА не є статистично значущими у широкому діапазоні коливання в крові зПСА (0-20,0 нг/мл). Ще меншими вони були між хворими із пухлинами агресивного (Глісона ≥ 7) та неагресивного типу (Глісона ≤ 6) (рис. 4.3).

Таблиця 4.10

Кількісні зміни [-2]проПСА, вПСА, % [-2]проПСА, % вПСА та індексу здоров'я у пацієнтів різного віку в широкому діапазоні значень з ПСА в крові

№	Параметр	Діапазон кількісних змін зПСА (нг/мл) в крові пацієнтів					
		0–20		2–20		4–20	
		РПЗ(-)	РПЗ(+)	РПЗ(-)	РПЗ(+)	РПЗ(-)	РПЗ(+)
1	Вік** (роки) (мін.-макс.)	62 (45-76)	64 (51-79)	65 (45-76)	67 (51-79)	68 (50-76)	69 (51-79)
2	зПСА** (нг/мл) (мін.-макс.)	5,2 (0,5-19,1)	6,9 (1,9-20,0)	5,6 (2,1-19,1)	7,8 (2,0-20,0)	7,2 (4,0-19,1)	9,1 (4,2-20,0)
3	[-2]проПСА ** (пг/мл) (мін.-макс.)	14* (3-83)	20* (4-140)	15* (3-83)	20* (4-140)	23* (5-83)	37* (10-140)
4	вПСА** (нг/мл) (мін.-макс.)	1,4* (0,2-6,4)	0,8* (0,4-4,2)	1,6 (0,2-6,4)	1,1 (0,4-4,2)	1,9* (0,7-6,4)	1,2* (0,4-4,2)
5	% [-2]проПСА ** (%) (мін.-макс.)	1,0* (0,7-2,2)	2,5* (0,7-5,2)	0,9* (0,7-2,2)	1,8* (0,7-5,2)	1,2* (0,7-1,8)	3,1* (0,7-5,2)
6	% вПСА** (%) (мін.-макс.)	27* (5-78)	12* (9-24)	29* (5-59)	14* (9-21)	26* (11-38)	13* (9-21)
7	Індекс здоров'я*** (у.о.) (мін.-макс.)	23* (7-59)	66* (23-163)	21* (12-59)	50* (23-163)	32* (14-59)	94* (23-163)

Примітка: */ статистично значущі відмінності між групами при $p \leq 0,05$;

**/ середнє значення параметру подано у вигляді медіани.

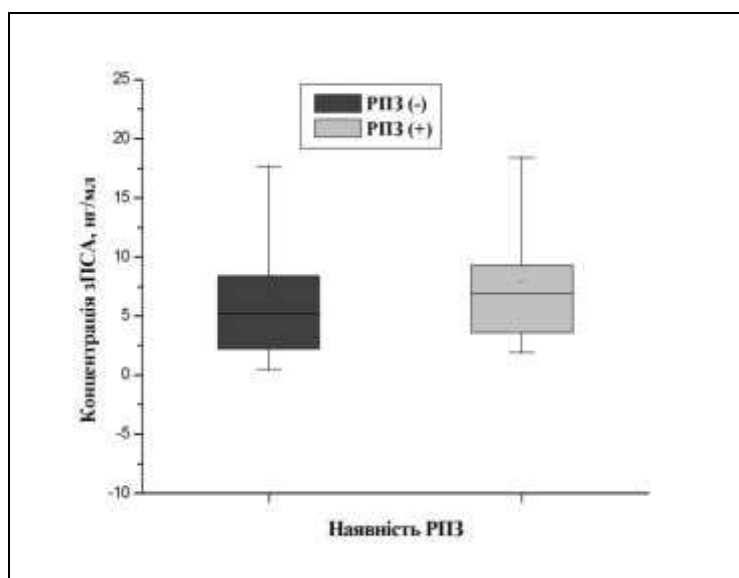


Рис. 4.2 Діаграма діапазону вмісту зПСА в крові хворих на РПЗ та тих, у яких він відсутній

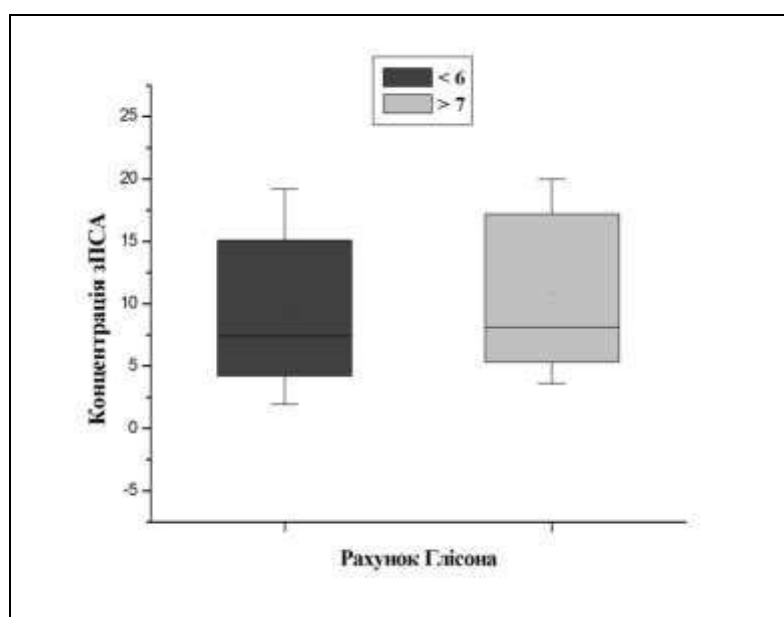


Рис. 4.3 Діаграма залежності показників зПСА в крові та індексу Глісона у хворих на РПЗ

На наступних діаграмах (рис. 4.4 та 4.5) представлена аналогічна інформація для вПСА. Доводиться (рис. 4.4) існування достовірних відмінностей показника при наявності та відсутності РПЗ, тоді як вона не була виявлена у разі агресивного та неагресивного перебігу (рис. 4.5).

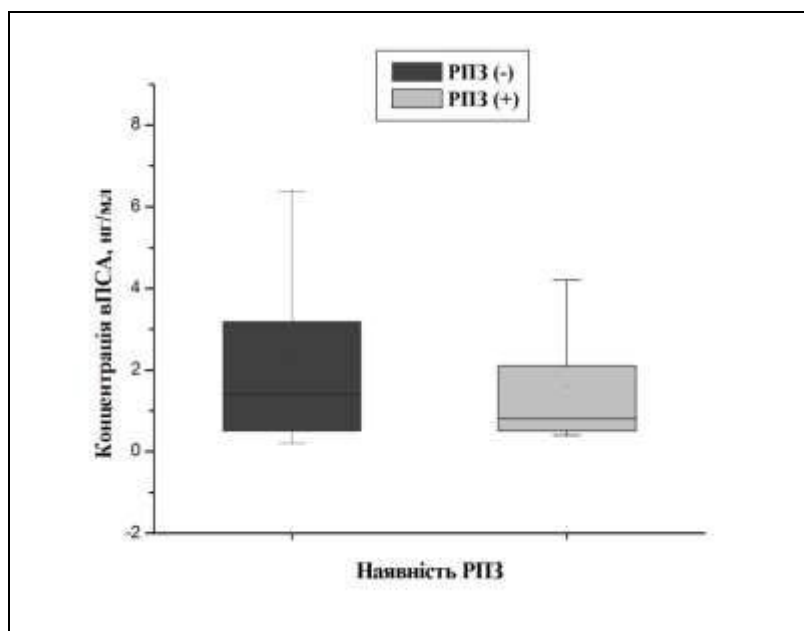


Рис. 4.4 Діаграма діапазону вмісту вПСА в крові хворих на РПЗ та за його відсутності

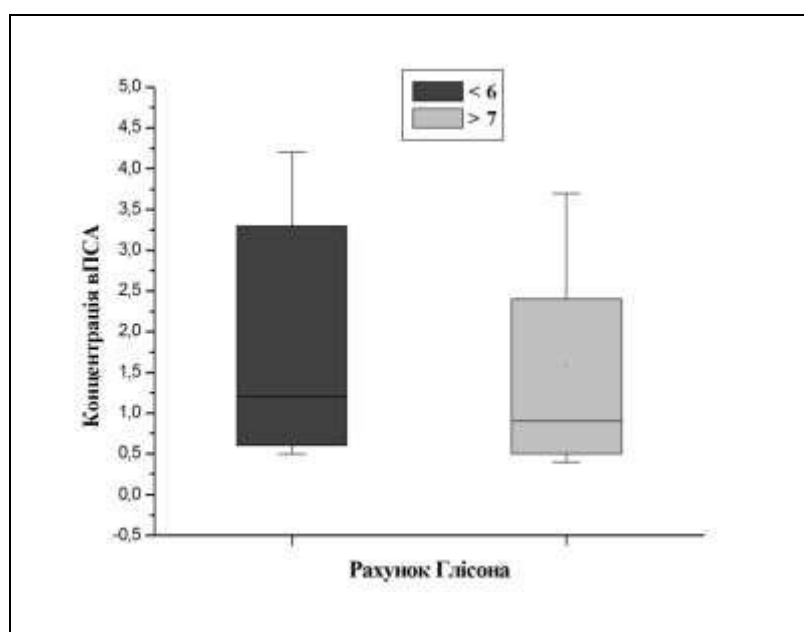


Рис. 4.5 Діаграма залежності показників вПСА в крові та індексу Глісона у хворих на РПЗ

В роботі були проаналізовані також зміни гущини ПСА (ПСАГ) у пацієнтів з РПЗ та без нього, котру деякі автори [130, 239, 258] розглядають

як можливий прогностичний маркер. В цьому зв'язку було показано, що при збільшенні ПСАГ до $0,15 \text{ нг/мл/см}^3$ та вище з'являється дуже висока ймовірність РПЗ. Натомість, деякі інші автори [136, 151, 312] підтвердження цьому факту у своїх дослідженнях не знайшли.

Результати власного вивчення представлені на рис. 4.6, з яких видно, що суттєвих відмінностей за цим параметром при наявності чи відсутності РПЗ встановлено не було.

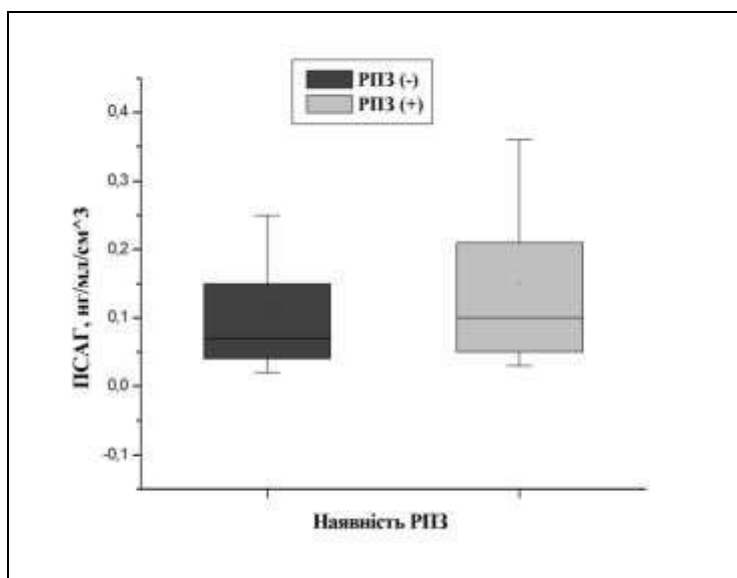


Рис. 4.6 Діаграма діапазону значень показника гущини ПСА в крові хворих на РПЗ та тих, у яких він відсутній

Аналогічна спроба віддиференціювати агресивні пухлини від неагресивних за допомогою ПСАГ теж виявилась невдалою, оскільки між значеннями даного показника та величинами індекса Глісона не виявлено залежності (рис. 4.7).

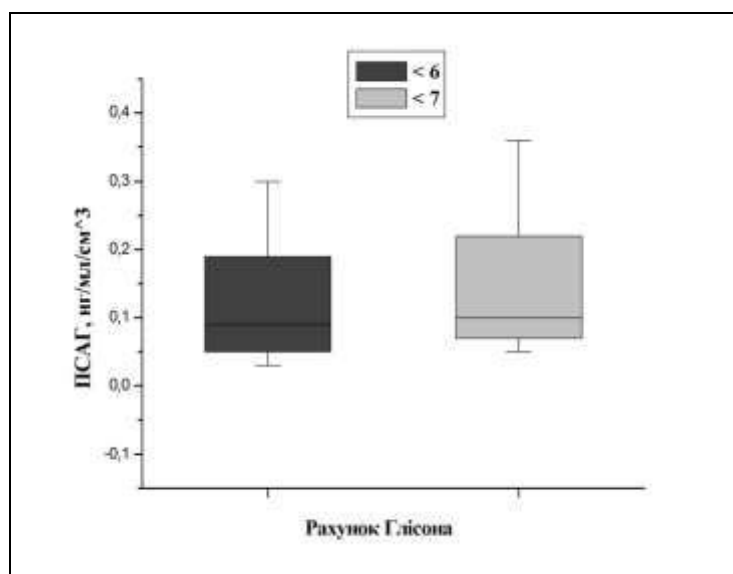


Рис. 4.7 Діаграма залежності показників гущини ПСА в крові хворих та індекса Глісона у хворих на РПЗ

На рис. 4.8 представлені зміни [-2]проПСА у пацієнтів з РПЗ та без РПЗ, за якими можна чітко простежити існування статистично значущих відмінностей між двома групами.

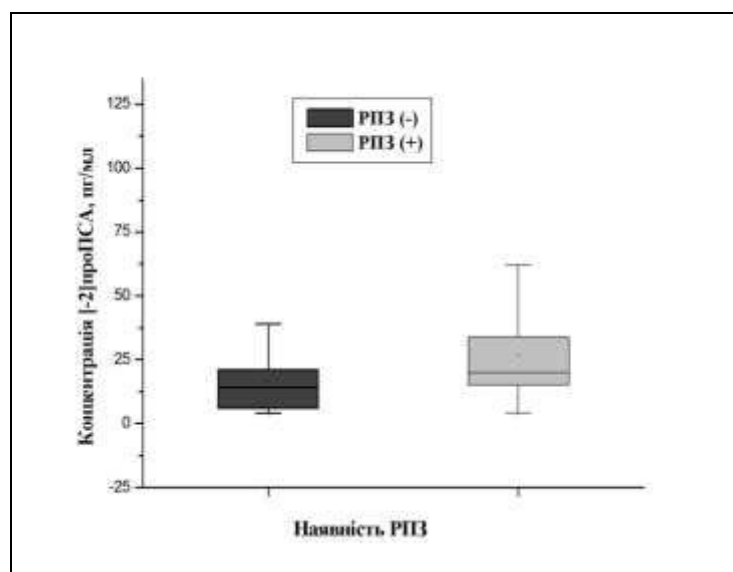


Рис. 4.8 Діаграма діапазону значень показників [-2]проПСА в крові хворих на РПЗ та у випадках його відсутності

До того ж, вміст [-2]проПСА в крові онкохворих з агресивними пухлинами значно перевищував в той, який виявлений в крові пацієнтів за відсутності РПЗ (рис. 4.9).

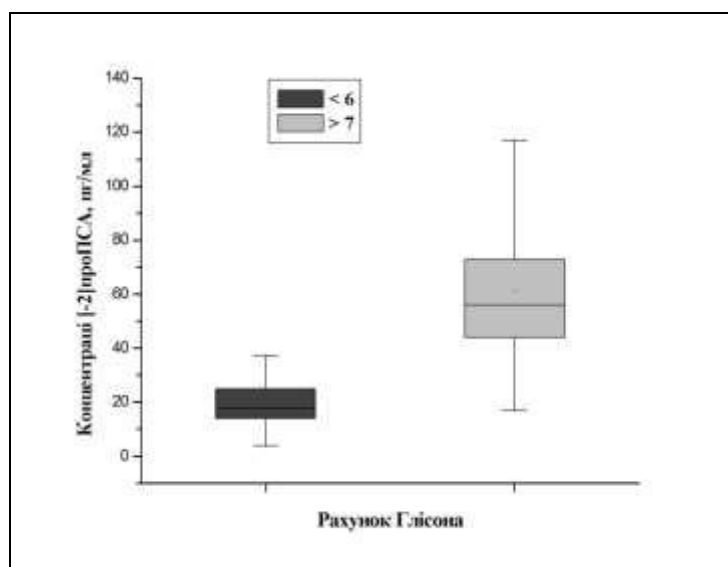


Рис. 4.9 Діаграма залежності показників [-2]проПСА в крові та індекса Глісона у хворих на РПЗ

За порівняльним аналізом значень показника % вПСА виявлена чітка розбіжність між тими хто мав РПЗ та випадками його відсутності (рис. 4.10).

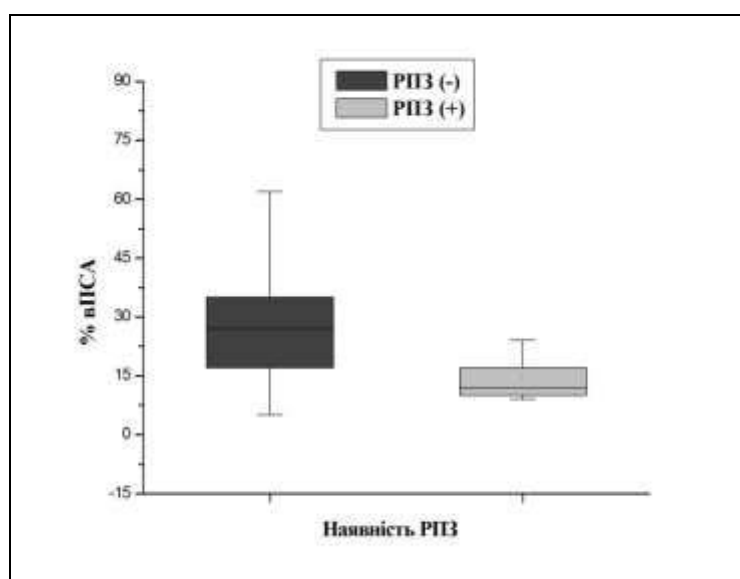


Рис. 4.10 Діаграма діапазону значень % вПСА в крові хворих на РПЗ та у випадках його відсутності

В той же час, дискримінаційні властивості % вПСА майже втрачались при порівнянні підгруп онкохворих на РПЗ з агресивними та неагресивними пухлинами (рис. 4.11).

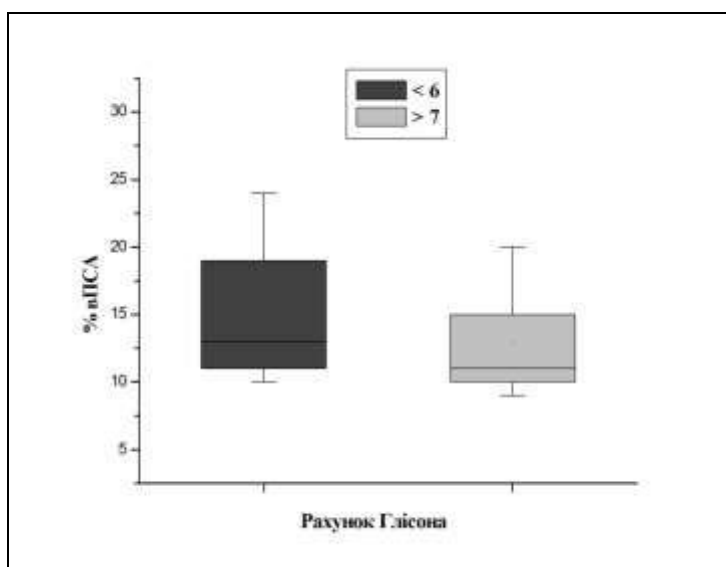


Рис. 4.11 Діаграма залежності показників % вПСА в крові та індекса Глісона у хворих на РПЗ

За наступним показником – % [-2]проПСА також виявлені суттєві відмінності між хворими на РПЗ та за його відсутністю (рис. 4.12).

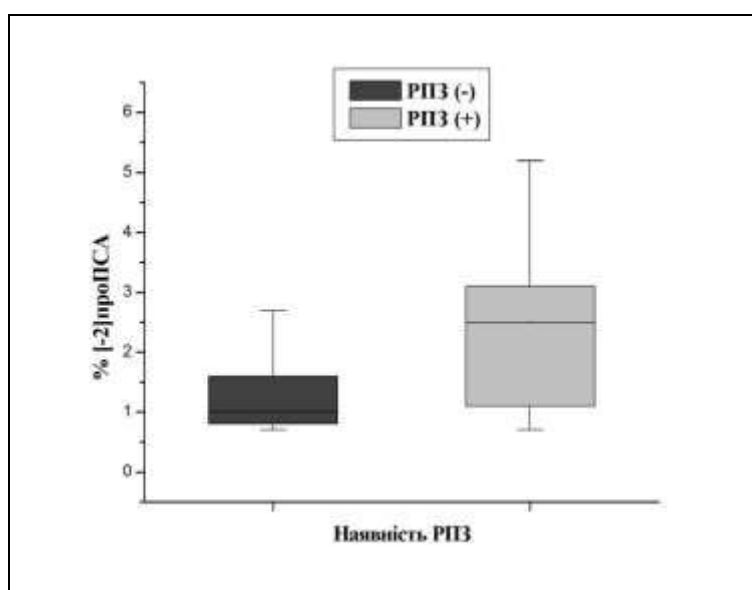


Рис. 4.12 Діаграма діапазону значень % [-2]проПСА в крові хворих на РПЗ та у випадках його відсутності

До того ж, аналогічні відмінності мали місце і при порівнянні підгруп онкохворих з агресивними та неагресивними пухлинами (рис. 4.13).

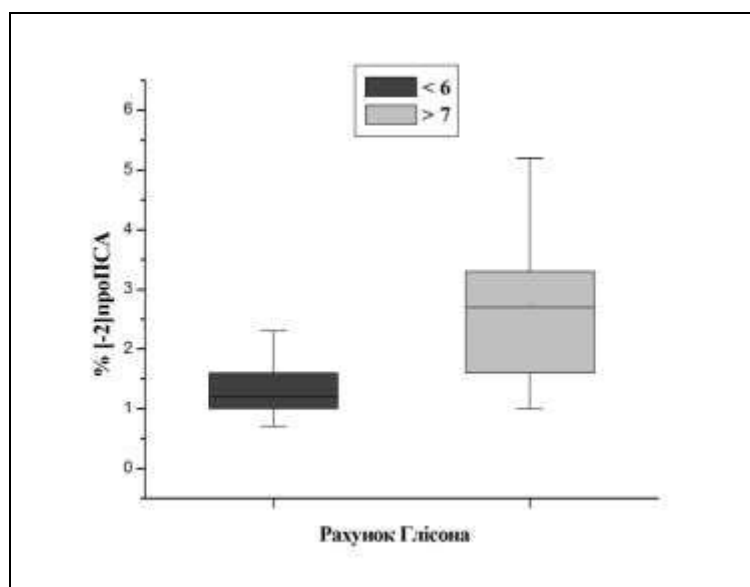


Рис. 4.13 Діаграма залежності показників % [-2]проПСА в крові та індекса Глісона у хворих на РПЗ

Окремої уваги потребують, як було зауважено вище, результати вивчення прогностичних властивостей показника «індекса здоров'я простати», що обумовлено, по суті, інтеграцією при розрахунку його величини значень достатньо чутливих показників [-2]проПСА, вПСА та зПСА.

За аналізом отриманих значень ІЗ встановлено, що порівняно зі всіма попередніми показниками, його дискримінаційна сила значно зросла. Вона проявилось у вигляді чітких відмінностей за своєю величиною між групою хворих на РПЗ та групою пацієнтів без РПЗ (рис. 4.14). Крім того, за допомогою індексу здоров'я набули найбільш вираженої відмінності зміни між хворими на РПЗ із агресивними та неагресивними пухлинами (рис. 4.15).

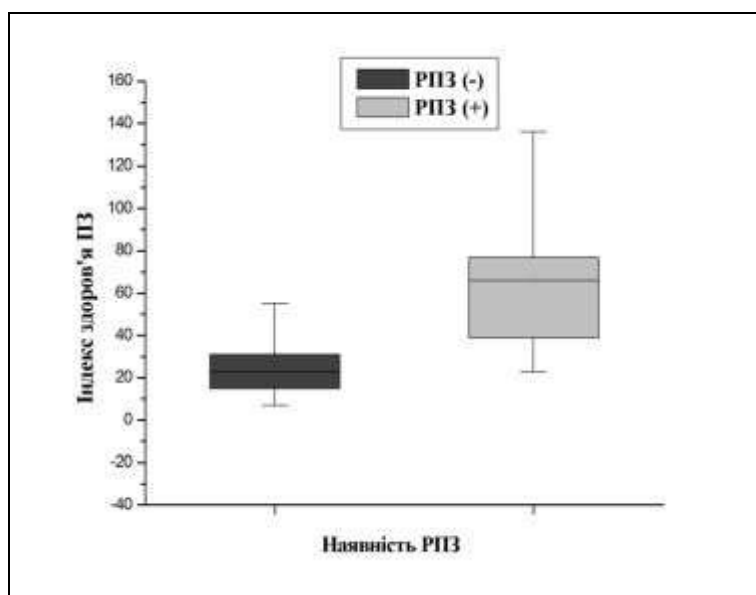


Рис. 4.14 Діаграма діапазону значень показника індексу здоров'я простати у хворих на РПЗ та у випадках його відсутності

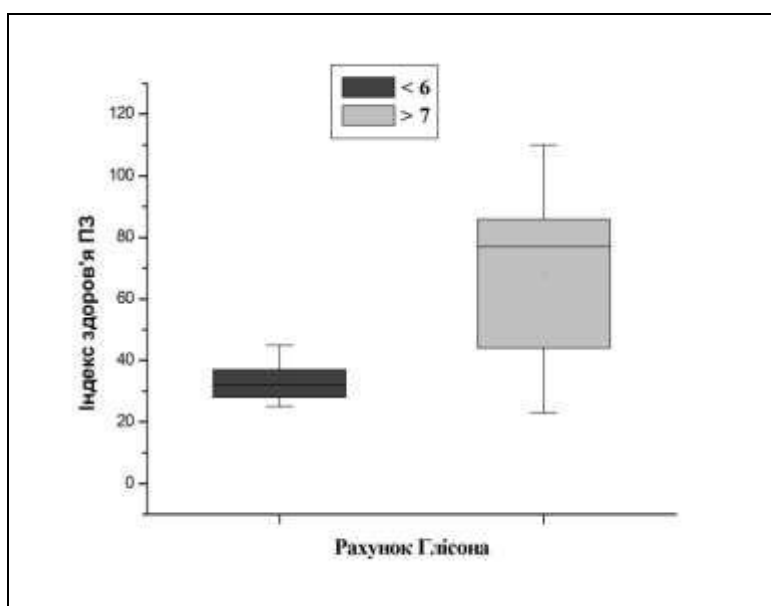


Рис. 4.15 Діаграма залежності показників індекса здоров'я простати та індекса Глісона у хворих на РПЗ

В подальшому було проаналізовано вплив залежності ступеню диференціації онкопроцесу від вмісту [-2]проПСА в крові онкохворих. Як виявилось, зі збільшенням величини індексу Глісона концентрація [-2]проПСА підвищувалась за експоненціальною залежністю (рис. 4.16 А).

Одночасно величина показника % [-2]проПСА також проявила майже лінійну залежності із збільшенням індексу Глісона і при значенні 9 балів набуло максимального свого значення – 2,6 (рис. 4.16 Б). Тобто, за умов зростання показника % [-2]проПСА зі збільшенням індексу Глісона забезпечується можливість покращення диференціації злоякісних пухлин агресивного типу від неагресивного.

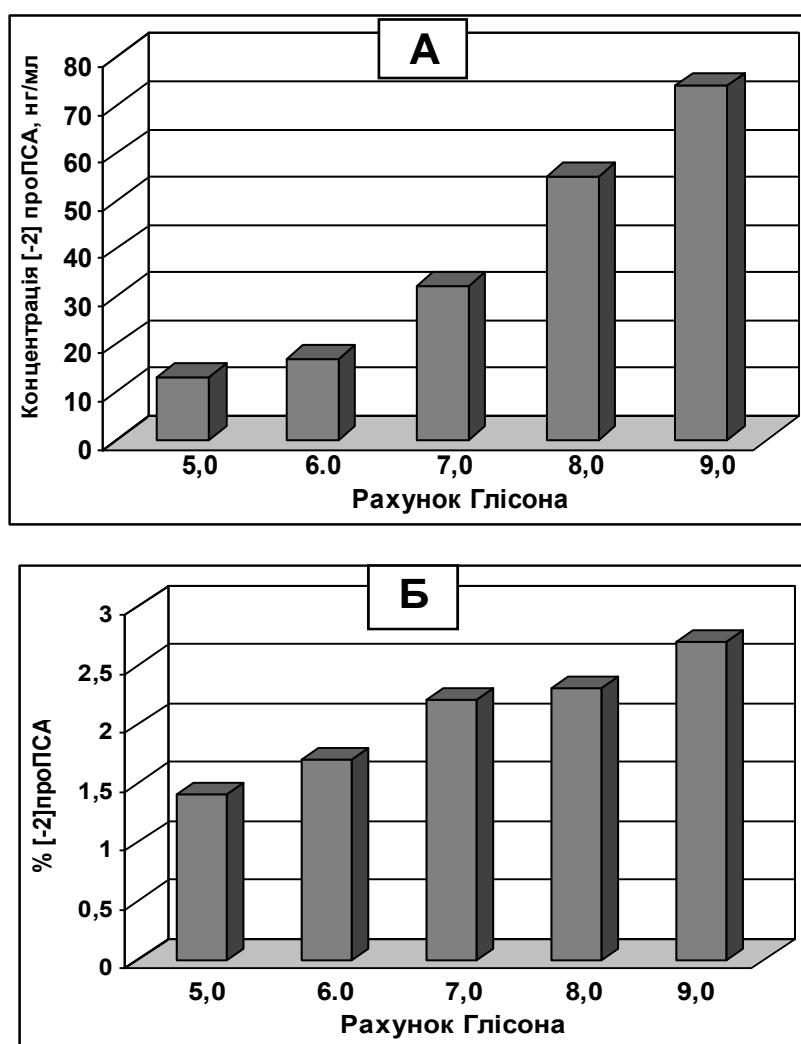


Рис. 4.16 Залежність між величинами індекса Глісона та вмістом [-2]проПСА в крові хворих на РПЗ (А) та вмістом % [-2]проПСА (Б)

Таким чином, проведеними дослідженнями було показано, що серед відносно молодих (45 – 54 роки) за віком чоловіків відсоток хворих на РПЗ

виявився невисоким – лише 6%, а пухлини, як правило, характеризувались відсутністю агресивності (при індексі Глісона 5-6). З постарінням ймовірність виявлення РПЗ суттєво зростала і для чоловіків 65-74 років досягала 56%. Водночас зростала агресивність пухлин з індексом Глісона 7-9 і досягала у чоловіків 75-84 років майже 71%.

Доведено, що із збільшенням вмісту зПСА в крові пацієнтів зростає частота виникнення РПЗ; вона доходила майже до 90% у випадках його значень в межах 16,1-20,0 нг/мл. Виявлено, що ПСАГ суттєво не відрізнялась у хворих на РПЗ у пацієнтів без цієї нозології, не доведено значення параметру й при встановленні ступеня агресивності пухлин. Отримано підтвердження, що об'єм ПЗ не є визначальним при розвитку РПЗ, оскільки у 57% хворих на РПЗ величина його була в межах норми ($\leq 40 \text{ см}^3$).

В контексті зазначеного слід згадати про дослідження [174] серед японського населення, а також Perdoni S. та Ferro M. [136, 244] серед італійців, де зазначався невисокий прогностичний потенціал показника ПСАГ. Зазначене дало підстави японським авторам, для його покращення, запропонувати замінити загальний об'єм ПЗ у формулі підрахунку ПСАГ на об'єм її транзиційної зони. Щоправда, визначення останньої, як правило, зустрічає певні труднощі і вимагає наявності значного досвіду у спеціалістів з ТРУЗД.

За проведеними дослідженнями знайдено суттєві відмінності у значенні % вПСА між групами хворих на РПЗ та іншими пацієнтами, що не мали цієї патології. У випадках РПЗ його показники зсувалися у бік невеликих значень, де інтерквартильний діапазон (25-75%) становив 10-17%. Натомість, при відсутності патології цей діапазон знаходився у межах 17-35%. В той же час, при порівнянні хворих на РПЗ з пухлинами агресивного та неагресивного генезу статистично значущих відмінностей виявити не вдалось.

Оскільки, як відомо, показник % вПСА являє собою процентне співвідношення вільного ПСА до зПСА стає очевидним посилення його

значення в діагностиці пухлинного процесу. Адже він супроводжується, зазвичай, не тільки зростанням зПСА, але й зменшенням концентрації вПСА в крові пацієнтів.

За отриманими результатами показано, що утворення [-2]проПСА посилюється за умов канцерогенезу, що обумовлює зростання його концентрації в крові онкохворих і, більше того, залежність від агресивності пухлини. Адже у випадках пухлин з індексом Глісона 7-9, зазвичай, спостерігається дедиференціювання залозистого епітелію. Вона проявляється об'єднанням окремих залоз у конгломерати, порушенням монолітності шару епітеліальних клітин та оголенням базальної мембрани. При цьому ПСА, що секретується залозистими клітинами, уникає протеолізу і замість того, щоб надходити до сім'яної рідини через уретру, починає активно мігрувати через оголену базальну мембрану в кров [75, 103, 273].

Підсумовуючи, слід виділити наступне. В крос-секційних рандомізованих дослідженнях, що були проведені серед 246 чоловік широкого вікового діапазону (від 45 до 84 років) з коливанням рівня зПСА в крові в межах 0–20 нг/мл за допомогою ПРД, ТРУЗД, визначення зПСА та патоморфологічного аналізу біопсій було ідентифіковано три наступні категорії пацієнтів. Першу з них склали умовно здорові чоловіки, другу – хворі на ДГПЗ, а третю – на РПЗ. У останньому випадку пацієнти були поділені на 2 типа: до першого відносились онкохворі (45 чол.) зі злоякісними пухлинами передміхурової залози агресивного генезу (індекс Глісона ≥ 7), до другого – чоловіки (62), які мали злоякісні пухлини у вигляді повільного довготривалого розвитку з показниками індексу Глісона ≤ 6 . В результаті виявлений канцерогенез у пухлинах передміхурової залози знаходився на стадіях pT1c, pT2a, pT2b, pT2c, pT3a та pT3b.

Обсяг обстеження усіх чоловіків включав наступні спеціальні методи. Досліджувався вміст зПСА, вПСА, [-2]проПСА у крові, на підставі чого згодом встановлено діапазони варіювання таких комбінованих показників, як % вПСА, % [-2]про ПСА та індекс здоров'я передміхурової залози. Крім

того, у чоловіків було визначено об'єм передміхурової залози та підраховано ПСАГ. При подальшому порівняльному аналізі кількісних змін цих 7 показників між умовно здоровими чоловіками, хворими на ДГПЗ та на РПЗ була встановлена прогностична властивість щодо визначення онкопатології чотирьох з них, а саме: % вПСА, [-2]про ПСА, % [-2]про ПСА та індексу здоров'я простати. Разом з тим, виявилось, що перший мав недостатній прогностичний потенціал для чіткої диференціації агресивних та неагресивних пухлин, на відміну трьох інших. Акцентуємо, що індекс здоров'я передміхурової залози виявився більш інформативним при виявленні ДГПЗ, РПЗ або їх відсутності при різних інтервальних значеннях вмісту зПСА в крові (0–2,0 нг/мл, 2,1–4,0; 4,1–10,0 та 10,0–20,0 нг/мл), чим було доведено його домінуючу прогностичну силу.

В подальшому отримані дані будуть використані для порівняння прогностичних властивостей досліджувальної серії біомаркерів за допомогою визначення чутливості і специфічності кожного з них, а також встановлення їх критичних порогових значень з метою диференційної діагностики захворювань передміхурової залози. Посилення прогностичної сили біомаркерування планується досягти шляхом створення панелей та розробки на цій основі відповідних мультиваріабельних логістичних моделей.

Висновки до розділу 4

Доведена недосконалість існуючого, поширеного в клінічній практиці комплексу обстеження хворих з метою диференційної діагностики хвороб ПЗ, в тому числі раннього виявлення РПЗ, та обґрунтована потреба його удосконалення.

Підтверджено значення даних ПРД, РТУЗД, зПСА та виявлені повікові особливості інтервальних діапазонів результатів останнього показника в аспекті ймовірності РПЗ та характеру розвитку онкопроцесу.

Обґрунтована необхідність розширення існуючого комплексу обстеження хворих на предмет виявлення РПЗ за рахунок включення

похідних від зПСА форм: вПСА, % вПСА, [-2]про ПСА, % [-2]про ПСА, а також індекса здоров'я простати.

Об'єктивізована ймовірність значення кожного із таких показників як зПСА, вПСА, % вПСА, [-2]про ПСА, % [-2]про ПСА, індекс здоров'я простати в ранньому виявленні РПЗ і доведена перспективність останнього, як інтегруючого в собі достатньо чутливі величини [-2]про ПСА, вПСА та зПСА.

Результати розділу опубліковані:

1. Шамраев СН, Бабюк ИА, Форостына СП, Божко НН, Данилець РО. Возможности простатического специфического антигена и его расчетных производных в диагностике рака предстательной железы. *Університетська клініка*. 2011; 7(1): 80-83.
2. Григоренко ВН, Щербина ОВ, Сакало ВС, Соснин НД, Данилець РО. Ранняя диагностика рака предстательной железы и дифференциальная диагностика с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урологія*. 2011; 1(54): 74-88.
3. Григоренко ВМ, Сакало ВС, Мрачковський ВВ, Данилець РО, Соснін МД. Фактори прогнозу та онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих з клінічно локалізованим і місцево-поширеним раком передміхурової залози. *Здоров'є чоловіка*. 2011; 2(37): 178-183.
4. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Тактика активного спостереження у хворих із локалізованим раком передміхурової залози: оцінка віддалених результатів. *Почки. Нирки*. 2013; 2: 7-10.
5. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Банас ОО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація клінічно місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2016; 9: 39-42.

6. Данилець РО. Високомолекулярні білкові біомаркери раку передміхурової залози. Перспективи використання в сучасній онкоурології. *Здоровье мужчины*. 2017; 2(61): 37-43.
7. Данилець РО, Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Клепко АВ. Аналіз прогностичних властивостей [-2]проПСА для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 1(135): 131-137.
8. Данилець РО, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Трофіменко ОВ, Клепко АВ. Застосування % вПСА [-2]проПСА як можливих біомаркерів при диференційній діагностиці пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 3(136): 102-108.
9. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Горбань ЛВ, Клепко АВ. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2017; 1: 54-57.
10. Григоренко ВМ, Данилець РО, Межерицький СМ, Вікарчук МВ, Сайдакова НО, Негрей ЛМ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози. *Патент України № 107177*. 19 Лист. 2015.
11. Григоренко ВМ, Шуляк ОВ, Вікарчук МВ, Данилець РО, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози. *Патент України № 120344 08* Черв. 2017.

РОЗДІЛ 5

ДІАГНОСТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНОГО ТЕСТУ PROSTATE CANCER ANTSGEN (PCA3)

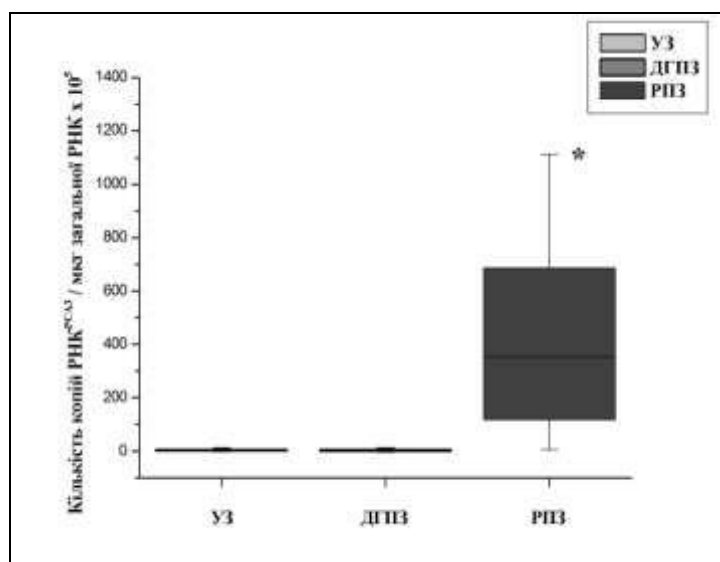
Вирішення актуальних питань проблеми потребувало всебічного підходу із проведенням спеціальних досліджень. Мотивацією до одного з них стали дані літератури, в яких позиціонується молекулярно-генетичний тест PROSTATE CANCER ANTSGEN (PCA3) для ранньої діагностики РПЗ (ген рака простати). В публікаціях представлені дані щодо його експресії та високої специфічності до тканини передміхурової залози. Так, в нормальних клітинах її залозистого епітелію вона була в межах $(2-125) \times 10^5$ копій / мкг загальної РНК. При розвитку доброякісної гіперплазії зростала в середньому в 1,23 рази, або на 23 % порівняно з контролем. При розвитку канцерогенезу та появі аденокарциноми експресія PCA 3 в середньому посилювалась в 100 разів і досягала рівня 3531×10^5 копій РНК^{PCA 3} / мкг загальної РНК, при цьому змінювалась в межах $(65-11134) \times 10^5$ копій РНК^{PCA 3} / мкг загальної РНК. Це вказує як на високу її специфічність в тканинах передміхурової залози, так і на схильність гену до суттєвого посилення експресії саме за умов розвитку злоякісної трансформації [139, 148, 168].

Основу даного дослідження склали результати вивчення відповідних показників у 210 пацієнтів, із яких у 97 був діагностований РПЗ, у 61 – ДГПЗ та 52 – умовно здорові. Цікавими є дані порівняння з геном калікріїну 3 (KLK 3) (табл. 5.1). Результати дозволяють по новому підійти до оцінки транскрипційної активності KLK 3 та зміни концентрації PCA 3. Адже, на відміну від PCA 3, ген KLK 3 зменшував силу своєї експресії в ракових клітинах, хоча за умов розвитку ДГПЗ його активність дещо зростала. Зазначене продемонстровано в табл. 5.1 та рис 5.1 та 5.2.

Таблиця 5.1

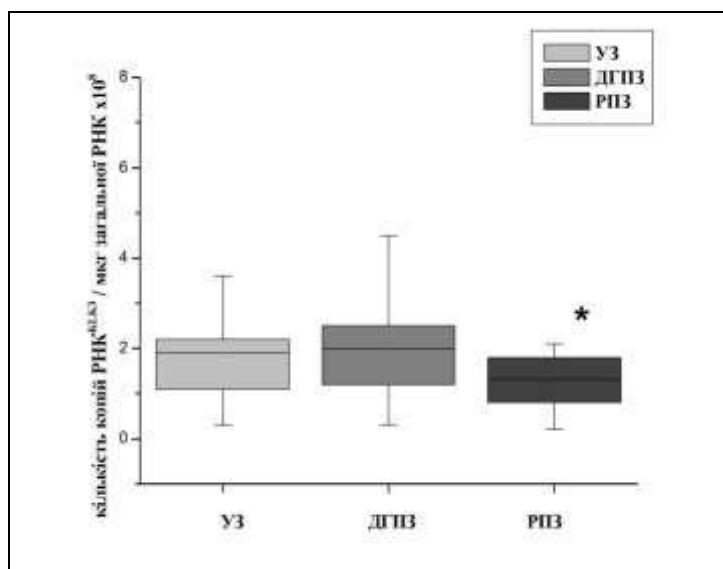
Експресія гену PCA 3 та KLK 3 в залозистому епітелію передміхурової залози в залежності від ступеня ураження тканини злоякісною пухлиною

Відсоток малігнізованої тканини	Кількість копій РНК ^{PCA3} / мкг загальної РНК ($\times 10^5$), Медіана (min; max)	Кількість копій РНК ^{KLK3} / мкг загальної РНК ($\times 10^8$), Медіана (min; max)	Кількість копій РНК ^{185pРНК} / мкг загальної РНК ($\times 10^{10}$), Медіана (min; max)
1 – 10	42,4 (7,4; 183,2)	1,9 (0,3; 3,4)	9,7 (9,5; 9,8)
11 – 30	157,0 (6,5; 489,0)	1,7 (0,2; 3,0)	9,8 (9,6; 10,4)
31 – 50	232,2 (15,7; 645,0)	1,6 (0,1; 2,4)	9,7 (9,4; 10,0)
51 – 80	569,6 (37,1; 839,2)	1,4 (0,2; 2,1)	9,6 (9,5; 9,8)
81 – 100	793,8 (56,3; 1113,0)	1,1 (0,1; 2,1)	9,6 (9,4; 9,8)



Примітка: */ статистично значущі відмінності з іншими двома показниками (УЗ та ДГПЗ), $p \leq 0,05$.

Рис. 5.1 Залежність експресії гену PCA 3 в залозистих клітинах передміхурової залози за умов доброякісної та злоякісної пухлин. УЗ – умовно здорові, ДГПЗ – доброякісна гіперплазія простати, РПЗ – рак передміхурової залози



Примітка: */ статистично значущі відмінності з іншими двома показниками (УЗ та ДГПЗ), $p \leq 0,05$

Рис. 5.2. Експресія гену KLK 3 в клітинах залозистого епітелію передміхурової залози серед умовно здорових, хворих на доброякісну гіперплазію простати та рак передміхурової залози

На рис. 5.3 та 5.4 представлені дані стосовно сили експресії генів PCA 3, KLK 3 в клітинах залозистого епітелію передміхурової залози в залежності

від поширення малігнізації в зразках тканин з вилучених під час проведення радикальної простатектомії.

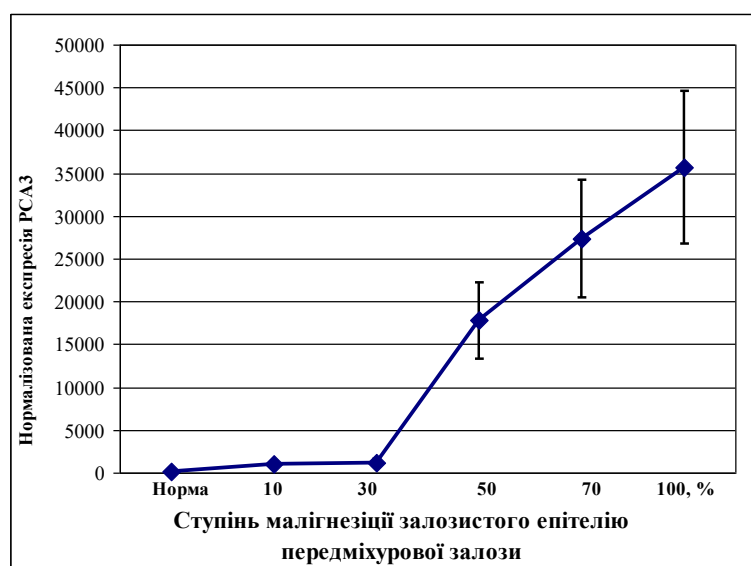


Рис. 5.3 Нормалізована експресія РСА 3 в залежності від ступеню малігнізації залозистого епітелію передміхурової залози (%)

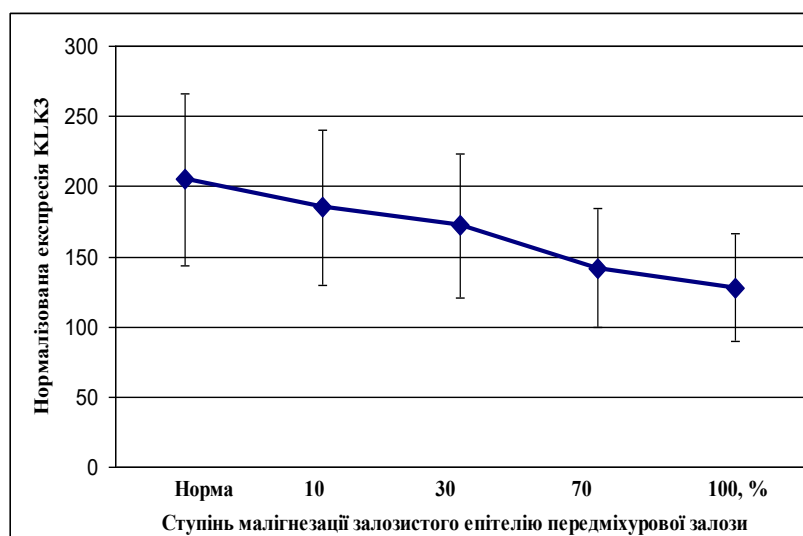
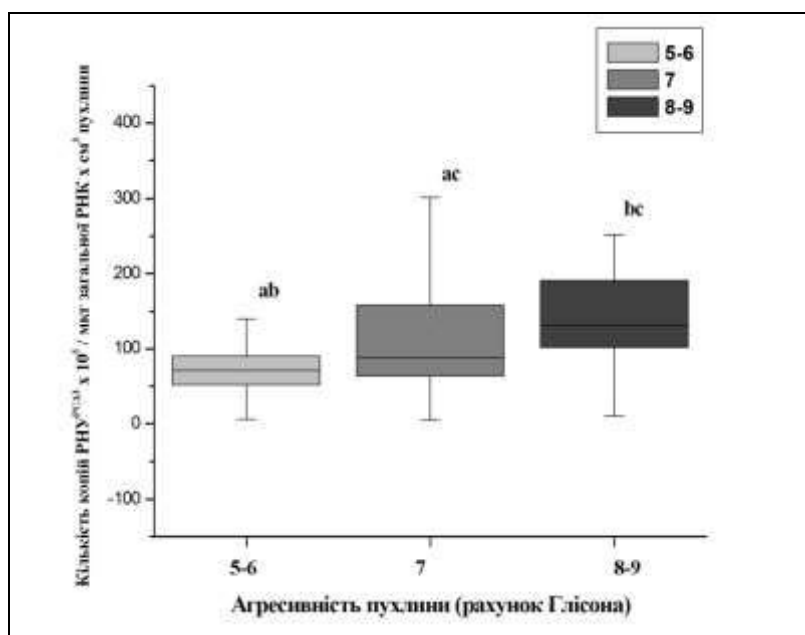


Рис. 5.4 Нормалізована експресія КЛК 3 в залежності від ступеню малігнізації залозистого епітелію передміхурової залози (%)

Як виявилось, зі збільшенням ураження епітеліальної тканини передміхурової залози прямо пропорційно зростала і експресія гена РСА 3, котра в клітинах злоякісної пухлини перевищувала аналогічний показник

нормальних клітин в 6–2500 разів. Тоді як експресія гену KLK 3, навпаки, поступово зменшувалась в прямій залежності від присутності малігнізованих клітин в зразках, причому за умов 100%-ої злоякісної трансформації тканини активність гену KLK 3 пригнічувалась приблизно в 1,6 рази. Для більшої точності розрахунків експресію генів PCA 3 та KLK 3 було нормалізовано відносно конститутивного гену 18s РНК, котрий характеризується незмінністю своєї експресії в функціонально активних клітинах за будь-якої дії зовнішнього чинника чи появи якихось внутрішньоклітинних метаморфоз. Подальшими дослідженнями вдалося з'ясувати, що на рівень експресії PCA 3 в клітинах онкотрансформованої тканини передміхурової залози безпосередньо впливає на агресивність пухлин, яка визначається за величиною індексу Глісона (рис. 5.5).



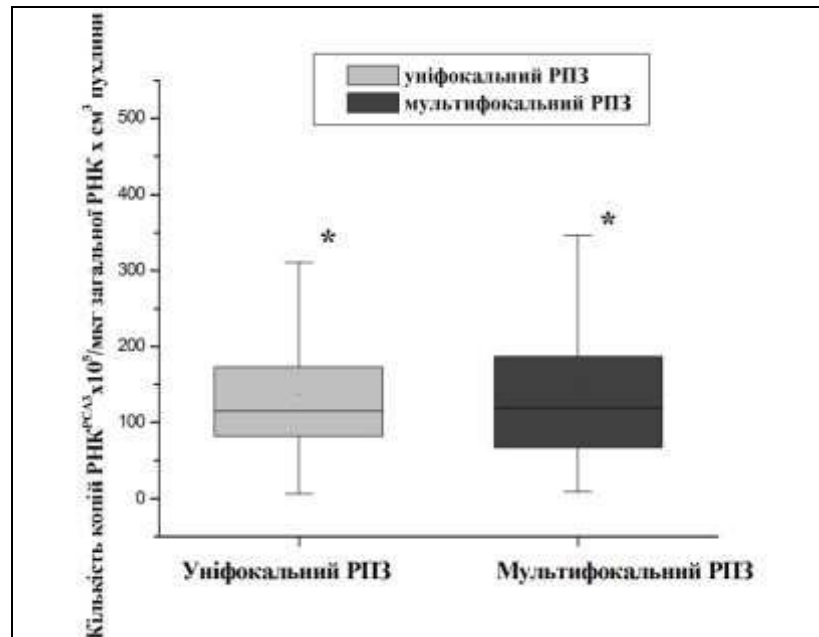
Примітка: наявність однакових літер на графічних фігурах вказує на існування статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

Рис. 5.5 Залежність сили експресії гену PCA 3 від агресивності пухлини

Так, виявилось, що у зразках пухлинної тканини із Глісоном менше або рівним 6 балів показник експресії PCA 3 коливався в межах $6-140 \times 10^5$ копій РНК^{PCA 3} / мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини і становив за медіаною 71×10^5 копій РНК^{PCA 3} / мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини. У випадках пухлин з індексом Глісона 7 – медіана показника збільшувалася до 89×10^5 копій

РНК^{РСА 3}/ мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини, при цьому значення самого показника коливалось в межах $(5 - 302) \times 10^5$ копій РНК^{РСА 3}/ мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини. У разі злоякісних пухлин з Глісоном 8 та більше балів тенденція до зростання сили експресії РСА 3 помітно зростала, що зумовило появу раптового стрибка медіани показника до рівня 131×10^5 копій РНК^{РСА 3}/ мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини з коливанням в межах $(11 - 252) \times 10^5$ копій РНК^{РСА 3}/ мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини при інтерквартильному діапазоні (ІКД) $(105 - 191) \times 10^5$ копій РНК^{РСА 3}/ мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини. Зазначене підтверджує поступове підвищення сили експресії гену РСА 3 в залежності від агресивності пухлини, оскільки при Глісоні 8 та більше РСА 3 експресувався в 1,8 та 1,5 рази сильніше, ніж в пухлинах з показником індексу Глісона менше або рівним.

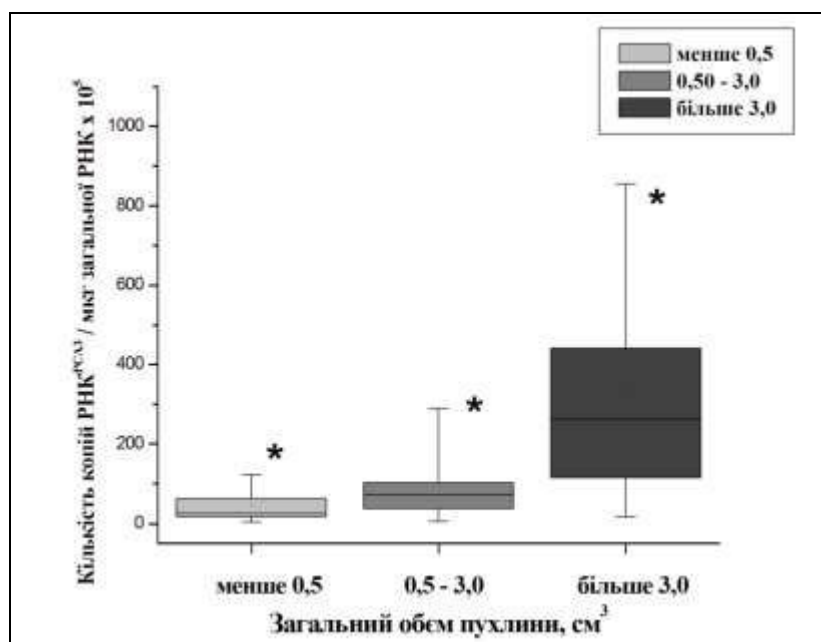
Наступним кроком досліджень стала перевірка залежності експресії РСА 3 від наявності одного чи декількох осередків злоякісної трансформації в передміхуровій залозі. Як свідчать дані на рис. 5.6 за його результатами не вдалося встановити статистично значущих відмінностей в експресії РСА 3 між уніфокальним та мультифокальним раком. Так, аналіз кількості РНК^{РСА 3} транскриптів безпосередньо в шматочках тканини передміхурової залози після простатектомії для двох осередків канцерогенезу виявився подібним за наявності одного; медіана показника експресії РСА 3 дорівнювала 115×10^5 копій РНК^{РСА 3}/ мкг загальної РНК в 1 см³ пухлини.



Примітка: */ наявність статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

Рис. 5.6 Експресія гену РСА 3 в злоякісних пухлинах однакової агресивності в залежності від кількості осередків пухлиноутворення в передміхуровій залозі

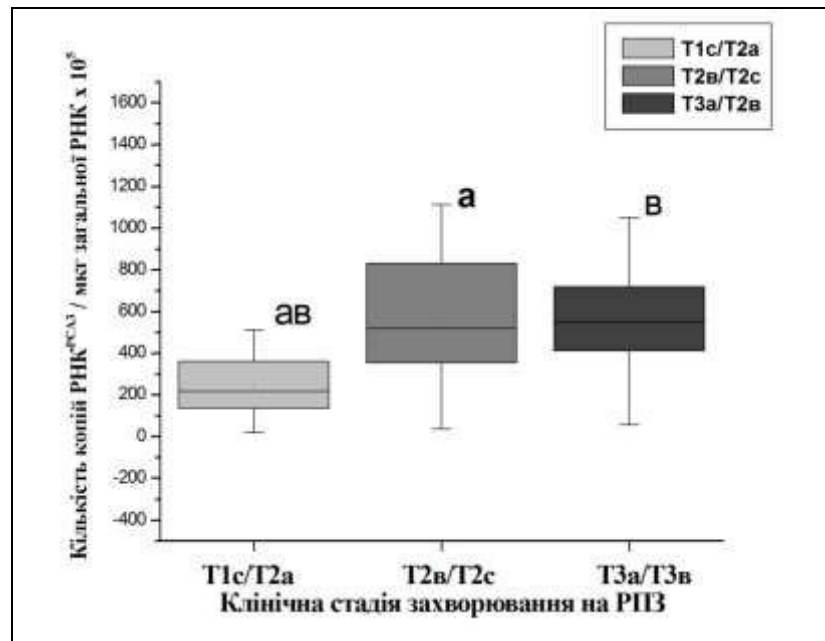
Втім, між сумарним об'ємом пухлини та силою експресії РСА 3 в епітеліальній тканині передміхурової залози простежувався очевидний кореляційний зв'язок. Так, малі пухлини (об'ємом меншим за $0,5 \text{ см}^3$) значно поступались за величиною показника експресії РСА 3, із об'ємом $0,5 - 3,0 \text{ см}^3$, а останні пухлинам з об'ємом більше 3 см^3 (рис. 5.7). До того ж, доведено існування статистично значущих відмінностей середніх значень показника експресії РСА 3 між пухлинами з об'ємом $0,5 - 3,0 \text{ см}^3$ та більшими, ніж $3,0 \text{ см}^3$. Ці дані, в певній мірі, узгоджуються з попередніми нашими спостереженнями (табл. 5.1) щодо збільшення експресії РСА 3 в тканинах передміхурової залози при зростанні поширеності в ній зони злоякісної трансформації.



Примітка: */ статистично значущі відмінності з двома іншими групами показників; $p \leq 0,05$.

Рис. 5.7 Експресія гену РСА 3 в клітинах залозистого епітелію передміхурової залози в залежності від загального об'єму злоякісного новоутворення

З огляду на вищенаведене, достатньо очікуваною виявилась помітна відмінність середніх величин показника експресії РСА 3 в залежності від клінічної стадії раку передміхурової залози. Так, встановлено, що експресія РСА в зразках тканинах передміхурової залози на стадіях cT1c та cT2a значно відрізнялась від її значень на стадіях cT2b, cT2c, cT3a та cT3b (рис. 5.8). В той же час, достовірних змін між стадіями cT2b та cT2c та cT3a і cT3b не виявлено. Такі дані, в першу чергу, можна пояснити існуванням суттєвих відмінностей величин зони поширення злоякісної трансформації в передміхуровій залозі для різних клінічних стадій.



Примітка: наявність однакових літер на графічних фігурах вказує на існування статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

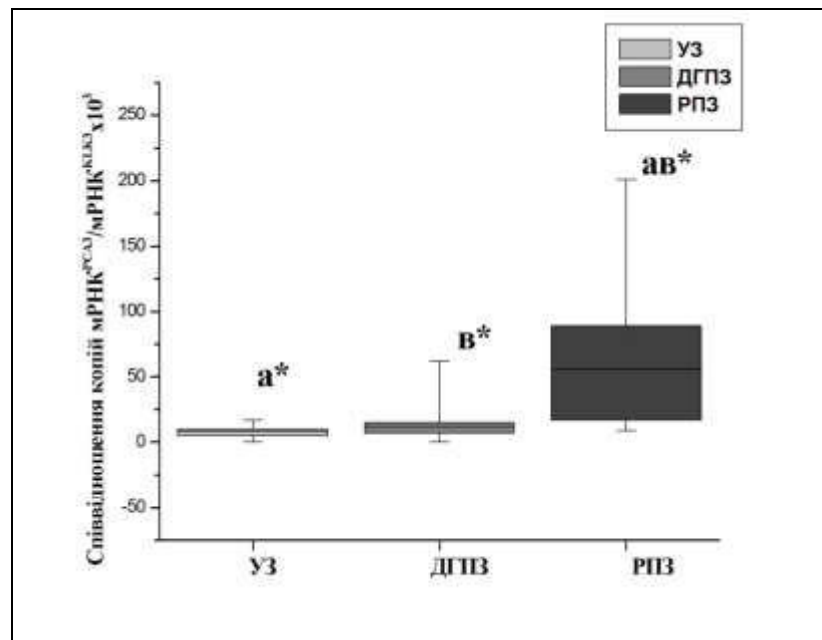
Рис. 5.8 Експресія гену PCA 3 в клітинах залозистого епітелію передміхурової залози в залежності від клінічної стадії раку передміхурової залози

Як відомо, на стадіях cT1c та cT2a пухлина має чітко виражену локалізацію і знаходиться в межах передміхурової залози, причому її сумарний об'єм не перевищує 50% ні однієї з її доль. На стадії cT2b та cT2c пухлина, зазвичай, вражає відразу обидві долі залози, а інколи поширюється в капсулу. Для стадії cT3a та cT3b характерним є екстракапсулярне поширення пухлини. В першому випадку – навіть на шийку сечового міхура, що виявляється за допомогою мікроскопічного аналізу позитивних хірургічних країв, а в другому – на сім'яні пухирці. Не зважаючи на це, за величиною зони злоякісної трансформації в самій передміхуровій залозі, стадії cT2b-с та cT3a-в можуть бути майже схожими, що і зумовлює в решті решт відсутність помітних відмінностей середніх показників експресії PCA 3 між цими двома парами стадій і, навпаки, їх появу у разі порівняння даних стадій cT2b – cT3b зі стадіями cT1c – cT2a.

Таким чином, проведені дослідження засвідчили існування безперечних прогностичних ознак гена PCA 3 та його транскрипційного продукту. Це дає підстави застосувати PCA 3 для діагностики раку передміхурової залози. З цього приводу деякими авторами робились спроби визначати PCA3 в крові, еякуляті, уретральних змивах та сечі [268, 291, 302]. Однак, найбільш перспективним виявилось використання постмасажної сечі, що являє собою першу її порцію об'ємом в 30-50 мл, котра, разом з секретом передміхурової залози, містить й клітини її залозистого епітелію, а, у разі наявності злоякісної пухлини ще, і онкотрансформовані клітини. До того ж, останні набувають здатність легко злушуватись з поверхні пухлини та по внутрішніх протоках передміхурової залози мігрувати до уретри, звідки вже у складі порції постмасажної сечі виводиться назовні і використовувались в аналітичних цілях. Оскільки малігнізовані клітини передміхурової залози є джерелом посиленої транскрипції, то РНК^{PCA 3} при кількісному вимірі, як показано вище, може залучатись в якості маркера раку передміхурової залози, в тому числі з метою ранньої його діагностики. Більше того, поєднання реакції зворотної транскрипції з полімеразною реакцією в реальному часі не тільки надає методу високої чутливості, але й дає змогу визначати в сечі присутність до однієї ракової клітини.

Аналіз коефіцієнту PCA3 в седиментах сечі, що була отримана після пальцевого ректального масажу передміхурової залози (по три натискання на кожну долю), підтвердив існування статистично значущих відмінностей за величиною показника у хворих на рак передміхурової залози, з одного боку, умовно здорових та хворих на ДГПЗ, з іншого боку (рис. 5.9). Разом з тим, такої відмінності між умовно здоровими та хворими на ДГПЗ встановлено не було. Величина вмісту PCA 3 у хворих на РПЗ змінювалась в інтервалі 9 – 815 у.о., при цьому межі інтерквартильного діапазону були 17 – 89, а значення медіани – 56. Втім, в групі хворих на ДГПЗ коефіцієнт PCA 3 коливався від 0 – 62 у.о при медіані 12 із інтерквартильним діапазоном 7 – 15. Серед умовно здорових медіана PCA 3 дорівнювала 8, інтерквартильний

діапазон перебував від 5 до 10 у.о., а значення коефіцієнта РСА 3 не перевищували 17 з нижньою границею рівною 0 (рис. 5.9).

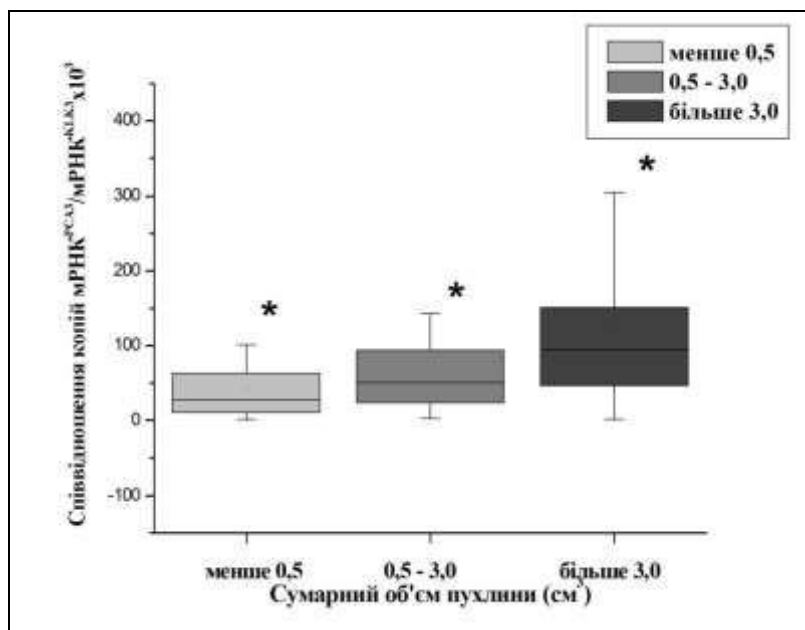


Примітка: */ наявність однакових літер на графічних фігурах вказує на існування статистично значущих відмінностей між показниками, $p \leq 0,05$.

Рис. 5.9 Діапазони вмісту РСА 3 в седиментах постмасажної сечі у умовно здорових (УЗ), хворих на доброякісну гіперплазію простати (ДГПЗ) та рак передміхурової залози (РПЗ)

Подальшими дослідженнями вдалося доказати залежність величини РСА 3 від об'єму пухлини. Так, при пухлинах менших $0,5 \text{ см}^3$ медіана показника дорівнювала 28 у.о., інтерквартильний діапазон перебував в межах 11 – 63, а значення коливались від 2 до 100 у.о. У випадках з об'ємом пухлин від $0,5$ до $3,0 \text{ см}^3$ медіана – 51, інтерквартильний діапазон – 24-94, крайні значення не перевищували 143 і не були меншими за 3 у.о.. Для пухлин об'ємом більшим, ніж 3 см^3 , показник коливався від 2 до 815, інтерквартильний діапазон перебував в межах 47 – 151, а медіана дорівнювала 95 у.о.. За результатами статистичного аналізу, за непараметричним методом Крюскала-Вільямса встановлена, достовірна відмінність значень РСА 3 між випадками із трьома означеними об'ємами пухлини, а попарне порівняння даних, за методом

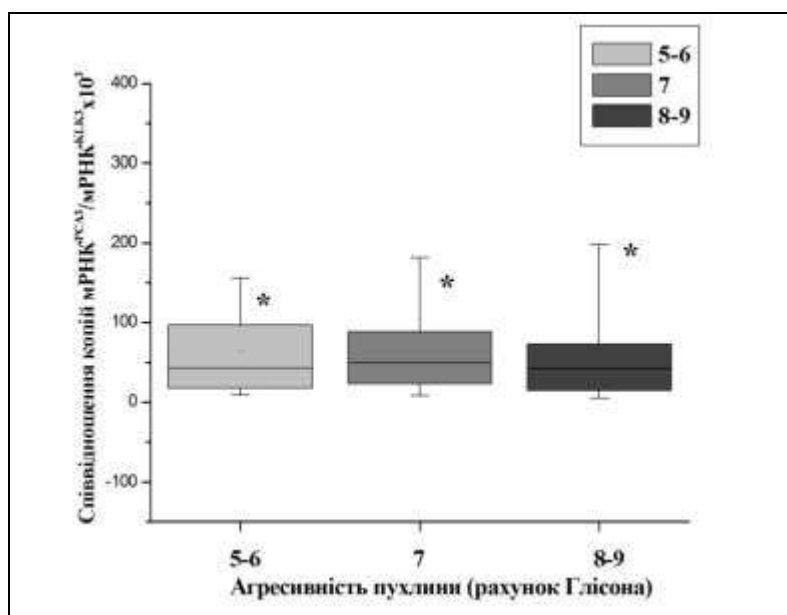
Вілкоксона, виявило розбіжність вже між парами груп пацієнтів, що підтверджувало лінійну залежність між показниками PCA 3 та об'ємом пухлини (рис. 5.10).



Примітка: */ статистично значущі відмінності з двома іншими групами показників, $p \leq 0,05$.

Рис. 5.10 Зміни коефіцієнта PCA 3 в седиментах постмасажної сечі хворих на рак передміхурової залози в залежності від об'єму пухлини

Разом з тим, на відміну від представлених вище даних стосовно клітин епітелію залози, за кореляційним аналізом залежності між агресивністю пухлини та силою експресії PCA 3 в седиментах постмасажної сечі не виявлено (рис. 5.11).

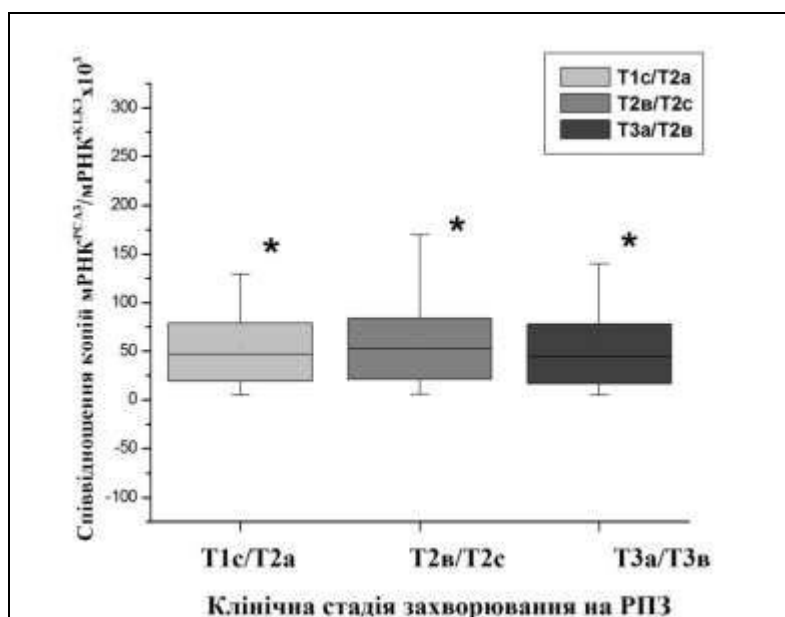


Примітка: статистично значущі відмінності з двома іншими групами показників, $p \leq 0,05$.

Рис. 5.11 Зміни коефіцієнта PSA 3 в седиментах постмасажної сечі хворих на рак передміхурової залози в залежності від індексу Глісона

Згідно даних рис. 5.11, у випадках при індексу Глісона менше 6 величина медіани показника PSA 3 становила 43, інтерквартильний діапазон перебував в межах 18 – 97, а крайні значення не перевищували 156 і не були меншими за 9 у.о.. У разі величини індексу Глісона рівного 7 медіана PSA 3 дорівнювала 50, інтерквартильний діапазон становив 23 – 89, а всі значення його укладались у межу 8 – 182 у.о.. Між тим, при Глісоні не менше 8 балів медіана дорівнювала 42, величини інтерквартильного діапазону коливались від 15 до 73, при цьому всі значення коефіцієнта PSA 3 не були більшими за 189 і меншими за 5 у.о..

Пошук кореляційних залежностей між клінічною стадією раку передміхурової залози та коефіцієнтом PSA 3 в седиментах постмасажної сечі також не знайшов свого підтвердження, що не співпадає з даними порівняльного аналізу залежності сили експресії PSA 3 від клінічної стадії раку передміхурової залози (рис. 5.8 та рис. 5.12).

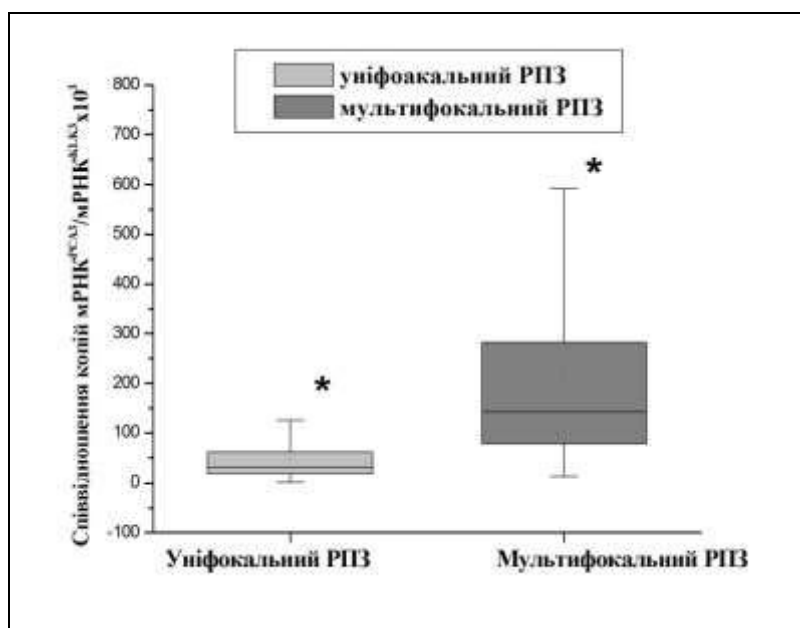


Примітка: */ статистично значущих відмінностей з двома іншими групами показників не встановлено, $p \leq 0,05$.

Рис. 5.12 Залежність коефіцієнта PCA 3 ($\text{мРНК}^{\text{PCA } 3} / \text{мРНК}^{\text{KLK } 3} \times 10^3$) в седиментах постмасажної сечі від клітинної стадії РПЗ

Як видно на рис. 5.12, при стадіях cT1c – cT2a величина медіани коефіцієнта PCA3 в седиментах постмасажної сечі дорівнювала 47, інтерквартильний діапазон – 19-79, а всі значення показника знаходились в інтервал 5 – 130. При стадіях cT2b-с відповідні показники становили: 53; 21 та 84; а межі 6 – 170. При стадіях cT3a-в медіана, порівняно з першими двома величинами, знижувалась до 45, інтерквартильний діапазон охоплював від 17 до 78, тоді як величини PCA 3 перебували в межах 5 – 140 у.о.

На заключному етапі була зроблена спроба проаналізувати залежність рівня PCA3 від кількості осередків пухлиноутворення в передміхуровій залозі. Результати вивчення підтвердили її пряму лінійність. Так, при уніфокальному РПЗ медіана PCA 3 дорівнювала 31, інтерквартильний діапазон перебував від 18 до 62, а значення показника PCA 3 змінювались в межах 2 – 125 у.о. (рис. 5.13).



Примітка: */ наявність статистично значущих відмінностей іншою групою показників, $p \leq 0,05$.

Рис. 5.13 Залежність коефіцієнту PCA 3 в седиментах постмасажної сечі від кількості місць пухлиноутворення в ПЗ

На відміну, при мультифокальному РПЗ величина медіани суттєво зростала до 142, при цьому інтерквартильний діапазон своєю нижньою границею досягав 78, а верхньою – 283, а всі значення уклались в інтервал 12-592 у.о.

Таким чином, на основі результатів молекулярно-біологічних досліджень на тканині залозистого епітелію передміхурової залози після простатектомії, а також при вивченні седиметів постмасажної сечі було доведено, що онкотрансформація в залозі зумовлює посилення експресії гену PCA3 в десятки разів порівняно з величиною, що спостерігається в інтактній тканині або за умов ураження передміхурової залози доброякісною аденомою.

Зі збільшенням сумарного об'єму злоякісної пухлини загальна експресія гену PCA3 в клітинах залозистого епітелію передміхурової залози зростає у прямопропорційній залежності, при цьому сила експресії даного гену стає одночасно залежною як від агресивності пухлин, так і їх мультифокальності.

Зазначене зумовлює появу чіткої кореляції між кількісним показником експресії РСА3 в тканині передміхурової залози та клінічною стадією в ній онкопроцесу, що проявлялось суттєвим зростанням експресії РСА3 при поширенні пухлини відразу на 2 долі залози та за межі капсули. Однак, при аналізі експресії РСА3 у злущених малігнізованих клітинах залозистого епітелію ПЗ виявити її прямопропорційну залежність від клінічної стадії РПЗ, ступеня агресивності злоякісної пухлини та за умов екстракапсулярного поширення не вдалось. Це, в першу чергу, може бути пов'язано з методикою отримання зразків постмасажної сечі шляхом потрійного натискання вздовж кожної долі передміхурової залози. Адже в таких випадках, як правило, збільшується ймовірність відриву та злущення малігнізованих клітин з пухлин, що мають велику площу зовнішньої поверхні за рахунок великого об'єму самої пухлини або її мультифокальності. При цьому зрозуміло, що інтенсивність злущення та відриву клітин має досягати своєї критичної межі ще за довго до того, як пухлина поглине всю передміхурову залозу, вийде за її межі та переміститься на інші органи або лімфовузли. Варто додати, що помітне розростання пухлини, зазвичай, корелює з її агресивністю та появою осередків онкотрансформації з індексом Глісона 4 та 5 балів, що визначають поступову втрату диференціації пухлинами. В результаті відбувається руйнування внутрішньої анатомічної будови ПЗ, зникнення більшості мікрозалоз, порушення в ній мікроциркуляції, що загалом призводить до суттєвих перепон у надходженні секрета до уретри. З огляду на це, міграція відокремлених малігнізованих клітин по мікроциркуляторному руслу передміхурової залози та їх надходження до уретри має, з великою імовірністю пригнічуватись і тим самим спричиняти збідніння зразків постмасажної сечі малігнізованими клітинами. Внаслідок цього величина показника РСА 3 замість того, щоб зростати, починає падати.

Висновки до розділу 5

Отримано підтвердження наявності експресії гену РСА3 в тканині ПЗ і встановлено, що у випадках ДГПЗ рівень її зростає не більше, ніж у двічі (на 23%), порівняно із показником нормальних клітин залозистого епітелію, тоді як при розвитку канцерогенезу в органі посилюється в 100 разів, досягаючи рівня 3531×10^5 копій РНК ^{РСА3}/ мкг загальної РНК.

Виявлено, що експресія гену КЛК 3 зменшується в ракових клітинах, на відміну від доброякісних пухлин в ПЗ, водночас простежена прямо пропорційна залежність рівня експресії гена РСА3 від ступеня малігнізації клітин і зворотня КЛК 3, що пригнічувалась в 1,6 рази за наявності 100 відсоткової злоякісної трансформації тканини.

Доведена пряма залежність сили експресії гену РСА3 в клітинах пухлини ПЗ від її агресивності (індекса Глісона), кількості осередків злоякісної трансформації та безпосередньо об'єму пухлини, тоді як з інвазією вона втрачає вірогідність відмінностей показників. Так, експресія РСА в зразках тканинах передміхурової залози на стадіях cT1c та cT2a значно відрізнялась від її величини на стадіях cT2в, cT2с, cT3a та cT3в. Тоді як статистично значущої відмінності між стадіями cT2в та cT2с та cT3a і cT3в не виявлено. На стадіях cT1c та cT2a пухлина має чітко виражену локалізацію і знаходиться в межах передміхурової залози, причому її сумарний об'єм не перевищує 50% ні однієї з її доль. На стадії cT2в та cT2с пухлина, зазвичай, вражає відразу обидві долі залози, а інколи, навіть, поширюється в капсулу. Для стадії cT3a та cT3в характерним є екстракапсулярне поширення пухлини.

Доведена вірогідна відмінність величин показника РСА3 в седиментах сечі у хворих на РПЗ від їх значень серед умовно здорових та пацієнтів із ДГПЗ при відсутності її між двома останніми групами.

Встановлена прямо пропорційна залежність між коефіцієнтами РСПЗ в седиментах сечі у хворих на РПЗ від об'єму пухлини та кількості її осередків

із одночасною незалежністю від типу диференціації пухлини та клінічної стадії патології.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Григоренко ВН, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СН, Данилец РО, Вікарчук МВ. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического лечения. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2014; 6: 32-36.
2. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилец РО, Вікарчук МВ, Сайдакова НО. Нові імуногістохімічні маркеры раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії. *Здоровье мужчины*. 2014; 2(49):110-114.
3. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилец РО, Вікарчук МВ. Молекулярні маркеры прогнозу перебігу місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2014; 3/1: 22-25.
4. Данилец РО. Діагностичне та прогностичне значення коефіцієнта РСА3 у хворих із новоутвореннями передміхурової залози. *Урологія*. 2018; 2: 37-45.
5. Данилец РО. Діагностичне та прогностичне значення коефіцієнта РСА3 у хворих із новоутвореннями передміхурової залози. *Урологія*. 2018; 2: 37-45.
6. Nekrasov K, Vikarchuk M, Rudenko E, Ivanitskiy I, Grygorenko V, Danylets R, Kondratov A, Stoliar L, Sharopov B, Kashuba V. 6-gene promoter methylation assay is potentially applicable for prostate cancer clinical staging based on urine collection following prostate massage. *Oncology letters*. 2019 Dec; 18(6): 6917–25.

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ РІЗНОГО ХІМІЧНОГО СКЛАДУ, ЯК БІОМАРКЕРІВ РІЗНОВИДІВ ОНКОПРОЦЕСУ В ПЕРЕДМІХУРОВІЙ ЗАЛОЗІ

6.1 Оцінка активності біомаркерів раку передміхурової залози в постмасажній сечі

Недосконале вивчення та обмежене використання в клінічній практиці прогностичних ознак кислої фосфатази (ПКФ), цитрату, цинку, саркозину, сперміну та міоїнозитулу в якості біомаркерів в постмасажній сечі спонукало до проведення такого дослідження. Перед викладанням його результатів відмітимо обсяг задіяних в роботі даних по кожному із перерахованих біомаркерів. А саме: КФ – всього 196 аналізів (89 – у хворих на РПЗ, 61 – ДГПЗ, 46 – умовно здорових); цитрат – 204, в т. ч. 87, 71, 46 відповідно; цинк – 151, в т. ч. 59, 53, 39 відповідно; саркозин – 159, в т. ч. 65, 54, 40 відповідно; спермін – 188, в т. ч. 84, 61, 43 відповідно; міоїнозитол – 184, в т. ч. 75, 66, 43 відповідно. Далі послідовно подаємо отримані відомості, представлені на діаграмі дані (рис. 6.1) свідчать, що у практично здорових значення показника було найвищим порівняно до виявлених у хворих на ДГПЗ та РПЗ. Унормована величина медіани дорівнювала 4 IU/л, коливалась в межах 5 – 42 IU/л з інтерквартильним діапазоном 16 – 32 IU/л. У пацієнтів з ДГПЗ зазначені параметри становили: 2,1 IU/л, 4-33 IU/л та 11-7 IU/л відповідно. Найнижчі значення виявилися у випадках РПЗ, коли її медіана була 1,5 IU/л, граничні межі ферменту 3-9 при інтерквартильному діапазоні 3-7 IU/л.

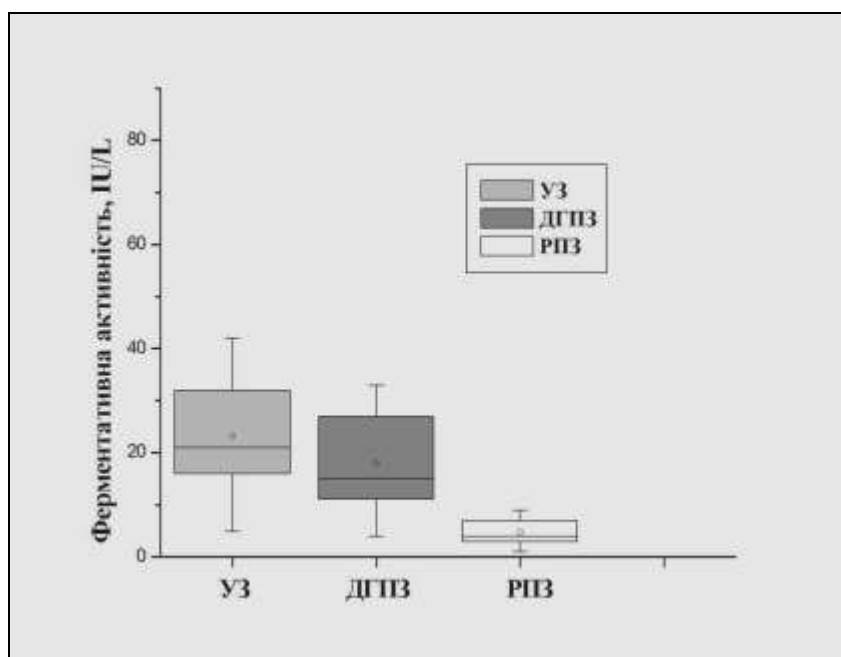


Рис. 6.1 Результати вивчення активності кислої фосфатази в постмасажній сечі хворих на РПЗ, ДГПЗ та умовно здорових (ПЗБОП)

Отримана статистично значуща відмінність ферментативної активності ПКФ у постмасажному секреті при наявності РПЗ, що вказує на її прогностичну властивість щодо визначення патології.

Далі визначалась залежність значення маркера від клінічних стадій та агресивності онкопроцесу. В результаті доведена відсутність відмінності між рівнями активності ПКФ у хворих на РПЗ в клінічній стадії Т1-Т2 та стадіями Т3в (рис. 6.2). Як видно на рис. 6.2, у випадках РПЗ Т1-Т2 медіана показника дорівнювала 6 IU/л, інтерквартильний діапазон – 3 – 8 IU/л, тоді як при РПЗ Т3 – 5 IU/л, 3 – 6 IU/л відповідно; ферментативна активність ПКФ змінювалась в обох випадках майже в однакових межах, а саме 1 – 9 IU/л та 2 – 9 IU/л, відповідно.

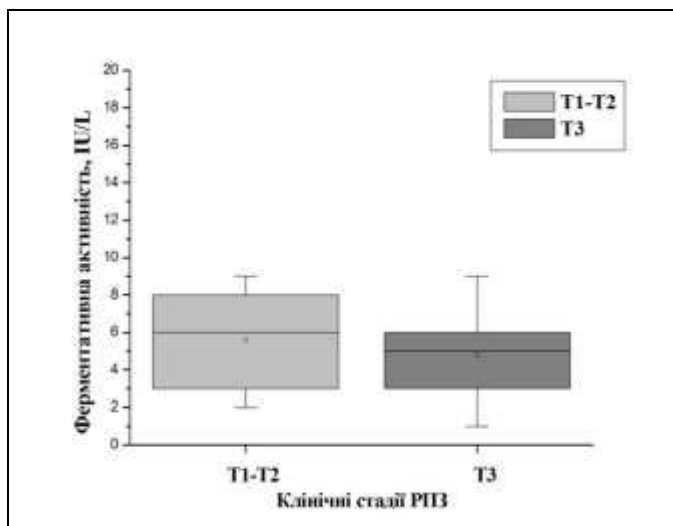
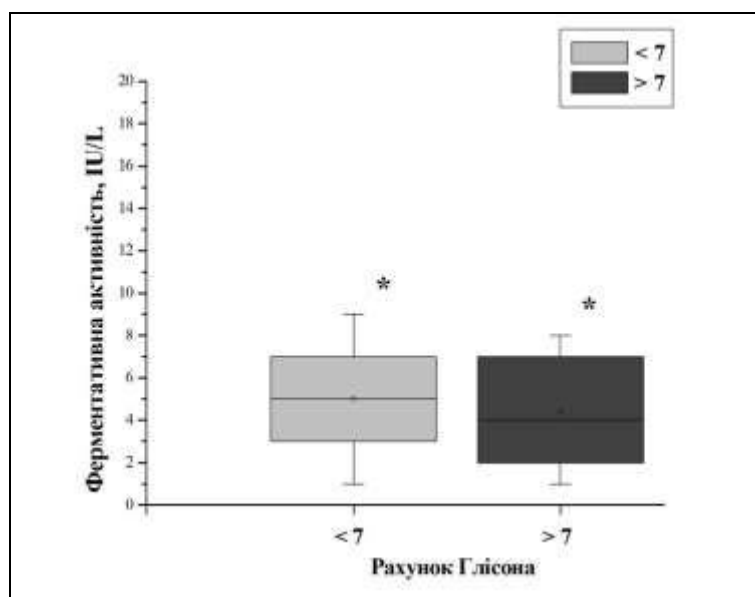


Рис. 6.2 Залежність ферментативної активності кислої фосфатази в посмасажній сечі від стадії канцерогену у хворих на РПЗ

Спроба застосування ПКФ для диференціальної діагностики індолентних та агресивних злоякісних пухлин теж не дала позитивних результатів. Зазначене підтверджено за результатами співставлення показників активності кислої фосфатази у хворих з індексом Глісона 6 та менше і 7 та більше балів. Зокрема, при індексі Глісона < 7 медіана становила 5 IU/л, інтерквартильний діапазон – 3 – 7 IU/л, ряд динамічних значень активності ПКФ знаходився в межах 1 – 9 IU/л. У пацієнтів з Глісоном ≥ 7 медіана дорівнювала 4 IU/л, інтерквартильний діапазон – 2 – 7 IU/л, а всі значення показників активності ПКФ були в проміжку 1 – 8 IU/л (рис. 6.3).



Примітка: */ статистично значущі відмінності між двома групами пацієнтів за обраним критерієм, $p < 0,05$ відсутні.

Рис. 6.3 Показники кислої фосфатази в постмасажній сечі у хворих з індолентними та агресивними злоякісними пухлинами

Ретельний аналіз залежності ферментативної активності ПКФ від індексу Глісона пухлини показав, що найбільшою вона була при величині 5 та 8 балів, а саме 64 ± 17 IU/л та 58 ± 14 IU/л відповідно, тоді як при індексі Глісона 6 та 7 балів виявлена її помірна активність – 41 – 42 IU/л (рис. 6.4). При збільшенні індексу Глісона до 9 активність ПКФ мала найнижче значення – 37 ± 11 IU/л. Відсутність будь-яких статистично значущих відмінностей між представленими п'ятьма показниками унеможлює застосування даного маркера для диференційної діагностики злоякісних пухлин передміхурової залози за їх агресивністю.

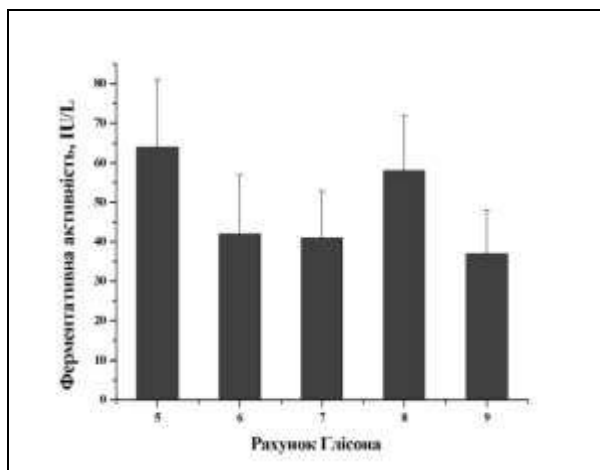


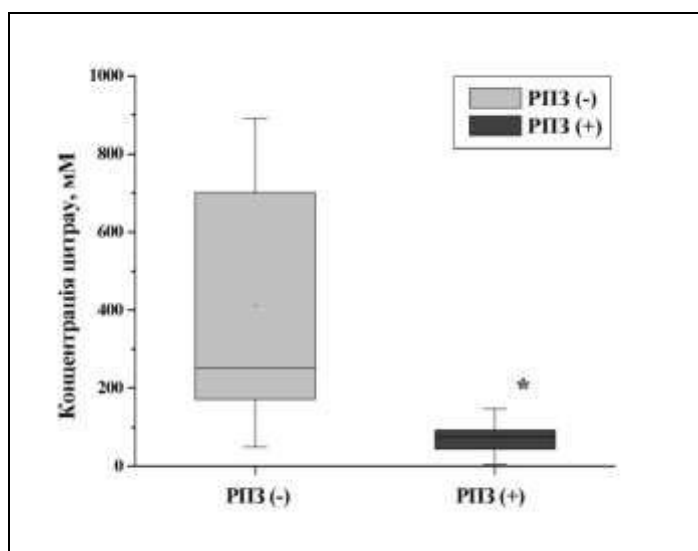
Рис. 6.4 Залежність активності кислої фосфатази в постмасажній сечі від агресивності пухлин за індексом Глісона

Багаторічними дослідженнями багатьох авторів встановлено, що концентрація **цитрату** в постмасажній сечі знаходиться у межах 24 – 130 мМ у людей без будь-яких ознак патології передміхурової залози, тоді як в крові зберігається на рівні 0,1 мМ. Тобто розбіжність вмісту цитрату в крові та простатичній сечі в середньому становить 770 разів. Разом з тим, в тканинах передміхурової залози його концентрація може перевищувати її значення в м'яких тканинах інших органів в 10 – 60 разів. Синтез та накопичення цитрату відбувається в клітинах циліндричного епітелію дольок передміхурової залози. Тому в клітинах строми концентрація значно нижче. Більше того, її величина в клітинах залозистого епітелію залежить від локалізації тканини. Так, найбільша синтезуючо-накопичувальна активність характерна латеральним долям передміхурової залози та транзиційної зони, на відміну від клітин центральної зони та задньої долі.

За результатами крос-секційного дослідження серед пацієнтів з РПЗ, ДГПЗ та без будь-яких ознак ураження залози, встановлені кількісні відмінності вмісту цитрату в постмасажній сечі. Так, у чоловіків без ознак патології передміхурової залози він був в межах 5 – 370 мМ при значенні медіани в 283 мМ та інтерквартильному діапазоні 174 – 330 мМ. На відміну,

у пацієнтів з ДГПЗ спостерігалось суттєве підвищення показника, що проявлялось збільшенням медіани до 720 мМ, при практичному при збереженні інтерквартильного діапазону за умов зсуву величин до більш високих концентрацій: 650 – 810 мМ; однак найнижчий рівень був не менше 170 мМ, а найвищий досягав 890 мМ. У пацієнтів з РПЗ виявлена протилежна тенденція. Вміст цитрату в простатичній сечі суттєво зменшувався: значення медіани становило лише 32 мМ, інтерквартильний діапазон – 18 – 48 мМ, а величини показників не перевищували 72 мМ і не були меншими, ніж 5 мМ.

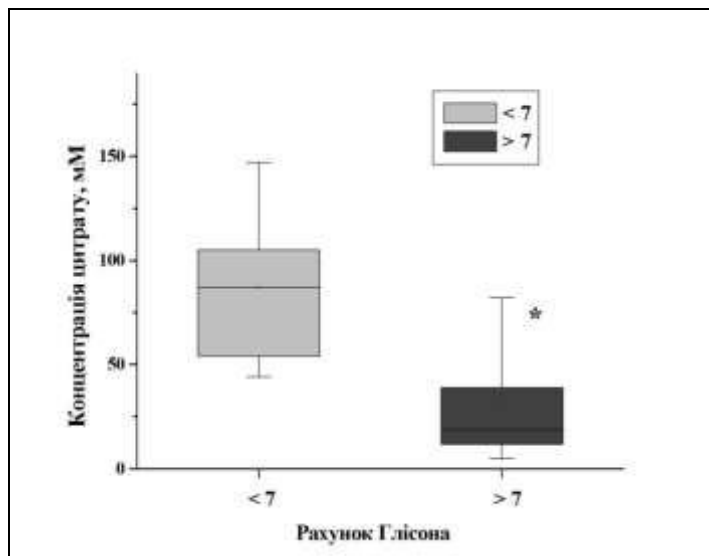
На рис. 6.5 представлений кількісний вміст цитрату у хворих на РПЗ та за його відсутності. Як бачимо, між показником обох груп існують чітко виражені статистичні відмінності, що відносить цей мікроелемент до низки прогностичних біомаркерів РПЗ.



Примітка: */ статистично значущі відмінності з групою РПЗ(-), $p < 0,05$.

Рис. 6.5 Порівняльні дані вмісту цитрату в постмасажній сечі хворих на РПЗ та у випадках його відсутності

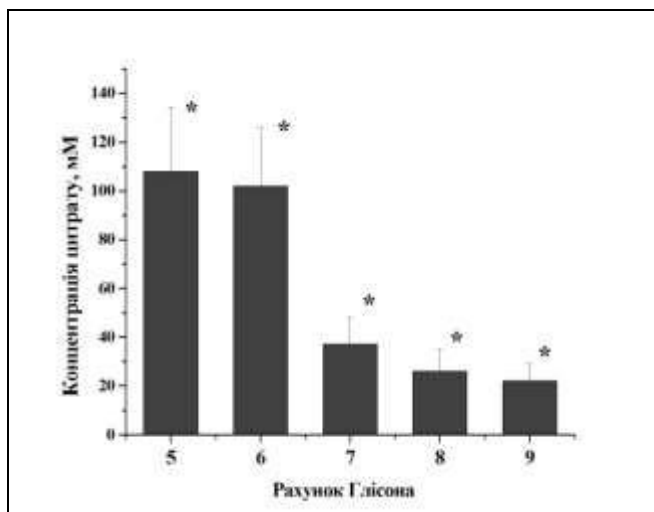
Подальший аналіз підтвердив прогностичну властивість цитрату відносно диференціювання індолентних та агресивних пухлин. Так, за даними рис. 6.6 видно, що кількісний вміст цитрату в простатичній сечі у разі неагресивних індолентних пухлин (індекс Глісона 5-6) перевищував достовірно величину показника при агресивних (Глісон 7-9 балів).



Примітка: */ статистично значущі відмінності між двома групами пацієнтів за обраним критерієм при $p < 0,05$.

Рис. 6.6 Дані вмісту цитрату в постмасажній сечі хворих з індолентними та агресивними злоякісними пухлинами.

Тут варто вказати, що значення медіани при агресивних пухлинах в 4,5 рази поступалось величині при неагресивних, при цьому інтерквартильний діапазон в цих випадках не перевищував 27 мМ і знаходився між 12 мМ та 39 мМ. Натомість інтерквартильний діапазон показників рівня цитрату в останніх майже вдвічі був більший та знаходився в межах 54 – 105 мМ. При детальному вивченні динаміки змін показників вмісту цитрату із зростанням величини індексу Глісона була виявлена особливість (рис. 6.7).



Примітка: */ статистично значущі відмінності між групами хворих на РПЗ, $p < 0,05$.

Рис. 6.7 Залежність вмісту цитрату в постмасажній сечі від агресивності пухлин за індексом Глісона

Вона проявилася у незначному зменшенні його значення при переході індексу Глісона з 5 до 6 балів (різниця між ними становила лише 6 мМ при абсолютній величині 108 та 102 мМ, відповідно). Тоді як у випадках індексу Глісона 7 балів спостерігався різний спад вмісту цитрату (у 2,8 разів до 37 мМ). Подальше зменшення було менш інтенсивним: до 26 та 22 мМ при 8 та 9 балах індексу Глісона, тобто на 30% та 15,4% відповідно в своїй послідовності. Наведені дані вказують на можливість застосування цитрату не тільки для диференційної діагностики РПЗ, але й для визначення ступеня агресивності, що ставить його в один ряд з найбільш перспективним сучасним маркером РПЗ в крові – індексом здоров'я простати.

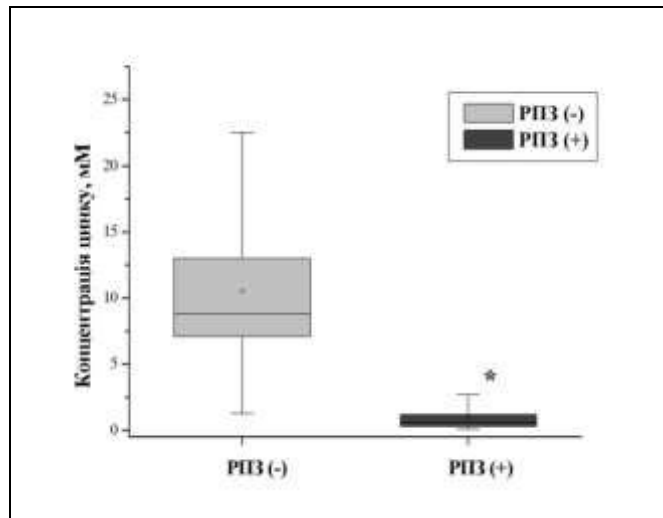
Цинк – другий важливий в організмі людини мікроелемент, що приймає участь більш ніж 300 різних клітинних процесах, включаючи синтез ДНК та білків, внутрішньоклітинні сигнальні механізми та регуляцію ферментативної активності. Багаторічними дослідженнями встановлено, що передміхурова, підшлункова та молочна залози є цинкакумулюючими органами, в котрих він накопичується в спеціальних секреторних везикулах з

тим, щоб в подальшому, у разі виникнення потреби, бути залученими у ключові біологічні процеси.

В нормальній передміхуровій залозі цинк найбільше всього накопичується в периферичній та транзиційній зонах. При цьому центральна, як правило, не виділяється за великим вмістом цинку. Натомість, при появі доброякісної гіперплазії передміхурової залози, концентрація цинку в центральній зоні збільшується і інколи, навіть, може перевищувати його рівень в периферичній. Доведено, що в нормальній передміхуровій залозі концентрація цинку в середньому в 200 разів перевищує його величину в плазмі крові та у 8разів в інших м'яких тканинах організму людини.

В проведених нами дослідженнях показано, що концентрація цинку в простатичній сечі при нормальній передміхуровій залозі та при ДГПЗ майже не відрізнялись. Так, в першому випадку медіана становила 8,7 мМ, в другому – 9,0 мМ; інтерквартильний діапазон дорівнював 6,2 – 13,6 мМ та 7,4 – 12,5 мМ відповідно, а крайні величини динамічного ряду показників перебували в межах 1,3 – 22,5 мМ та 2,1 мМ – 20,4 мМ відповідно. Тоді як у хворих на РПЗ вміст цинку різко знижувався (в 10 – 20 разів) до 0,6 мМ по медіані, інтерквартильний діапазон зменшувався в бік низьких концентраційних значень і був рівний 0,3 – 1,2 мМ, а верхня їхня межа була майже на рівні нижньої у пацієнтів з ДГПЗ та лише в 2 рази більша за таку величину при нормальній залозі. Встановлені відмінності можна пояснити здатністю цинку в цинкакумулюючих клітинках виконувати апоптогенну функцію, котра пов'язана з пригніченням росту та високою диференціацією. Тому, при посиленні проліферації, особливо, за умов прискореного неконтрольованого росту клітин, апоптогенна функція цинку спочатку пригнічується, а потім взагалі зникає. Дійсно, в роботах де яких авторів було показано, що в ракових клітинах відсутні протеїнові транспортери цинку Zip 1 та Zip 2. Крім того, суттєве його зменшення концентрації в клітині спостерігається вже на стадії пре-малігнізації, що передуює запуску онкотрансформації.

В результаті зазначеного за даними порівняння показників кількісного вмісту цинку в постмасажній сечі у хворих на РПЗ та у випадках відсутності патології виявлена достовірна відмінність між його величинами (рис. 6.8). Разом з тим, її не вдалося встановити між хворими з індолентними та агресивними пухлинами (рис. 6.9).



Примітка: */ статистично значущі відмінності з групою РПЗ, $p < 0,05$.

Рис. 6.8 Вміст цинку в постмасажній сечі хворих на РПЗ та пацієнтів без злоякісних новоутворень в ПЗ

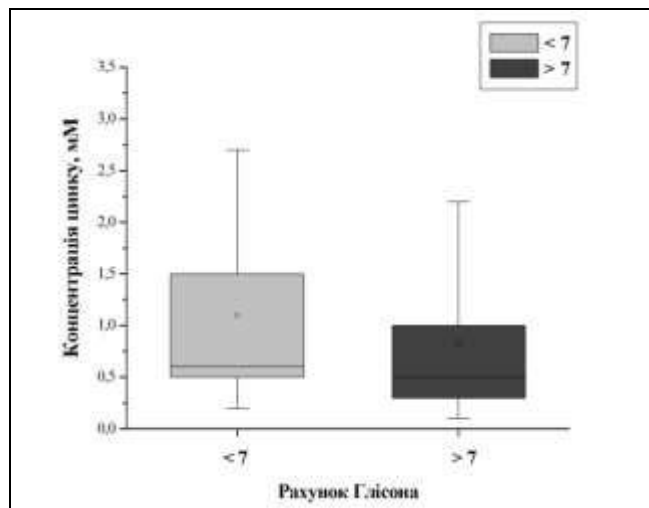
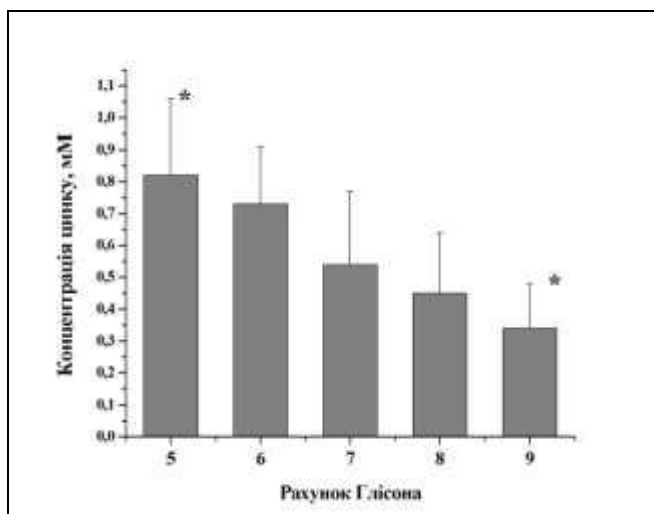


Рис. 6.9 Вміст цинку в постмасажній сечі хворих з індолентними та агресивними злоякісними пухлинами

Більш детальний аналіз залежності концентрації цинку від величини індекса Глісона показав, що із збільшенням останнього з 5 до 8 балів спостерігається поступове зменшення концентрації цинку, однак достовірна

відмінність між окремими величинами відсутня; вона мала місце лише при порівнянні крайніх величин: індекс Глісона 5 та 9 (рис. 6.10).



Примітка: */ групи мають статистично значущі відмінності при $p < 0,05$.

Рис. 6.10 Динаміка вмісту цинку в постмасажній сечі в залежності від величини індексу Глісона

Таким чином, кількісний показник вмісту цинку в постмасажній сечі виявив спроможність відрізняти пацієнтів з РПЗ від пацієнтів з ДГПЗ та нормальною передміхуровою залозою. Втім, його здатність до диференціації індолентних та агресивних пухлин виявилася недосконалою, що не дозволяє використовувати його з метою визначення ймовірності агресивності пухлин.

Саркозин, що, за традиційною хімічною номенклатурою, має назву N-метил-гліцину, відноситься до класу непротеїногенних імунокислот і не входить до складу амінокислотних послідовностей структурних, функціональних та ферментативних білків. Але у вільному стані саркозин завжди присутній в клітині, оскільки є субстратом для синтезу протеїногенної амінокислоти гліцину, а також супутнім продуктом його метаболізму.

Відомо, що саркозин регулює активність генів клітинного циклу, а також, разом з фолатом та його метаболітами, концентрацію серину та гліцину в клітинах, котрі, як вважається, є стимуляторами пухлинного росту.

За допомогою метаболічних досліджень вдалося показати, що саркозин накопичується в ураженій злоякісною пухлиною передміхуровій залозі, а тому може використовуватись в якості прогностичного біомаркера РПЗ. Згодом декількома дослідниками прогностичні властивості саркозину щодо тестування РПЗ та його агресивності були поставлені під сумнів, особливо за умови використання для лабораторної діагностики зразків крові, а не зразків постмасажної сечі. Тому аналіз вмісту саркозину в останній, безперечно, вважався прогностично значимим при визначенні онкопатології передміхурової залози. Проте, за даними деяких авторів, показник не відрізнявся достатньою чутливістю для диференціації агресивності пухлини та стадії пухлинного росту. Хоча інші автори визнають це можливим.

Головною причиною виникнення вказаних протиріч, було те, що одні для визначення саркозину використовували супернатант, який отримували після центрифугування зразків постмасажної сечі, а інші – аналізували не супернатант, а седимент. З огляду на це, нами досліджувалась об'єднана суміш, що складалася із супернатанту та екстракту седиментів. Це дало змогу об'єктивніше оцінити прогностичні властивості саркозину, оскільки саме в седиментах знаходяться такі багаті на нього та дуже мобільні ракові клітини, що потрапляють в простатичну сечу після проведення пальцевого масажу передміхурової залози.

За порівняльним аналізом кількісного вмісту саркозину в постмасажній сечі різних груп пацієнтів представлена на рис. 6.11.

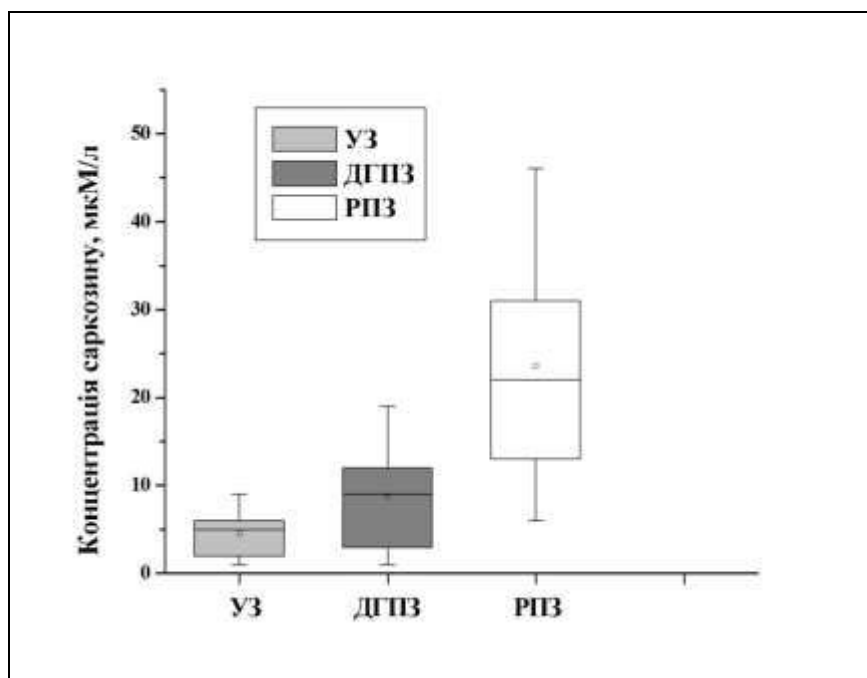


Рис. 6.11 Вміст саркозину в постмасажній сечі хворих на РПЗ, ДГПЗ та умовно здорових

Як бачимо, за вмістом саркозину пацієнти без ознак патології передміхурової залози та з ДГПЗ статистично не відрізнялися між собою, причому у останніх він був дещо вищий по медіані, а також нижніх та верхніх меж інтерквартильного діапазону. Тоді як пацієнти з РПЗ за всіма параметрами показника значно перевищували дві попередні групи.

Таким чином, була підтверджена здатність значення вмісту саркозину для його використання в якості лабораторно-діагностичного тесту при диференційній діагностиці РПЗ.

Натомість, саркозин виявився не достатньо чутливим біомаркером, щоб чітко відрізнити хворих з агресивними та індолентними злоякісними пухлинами (рис. 6.12).

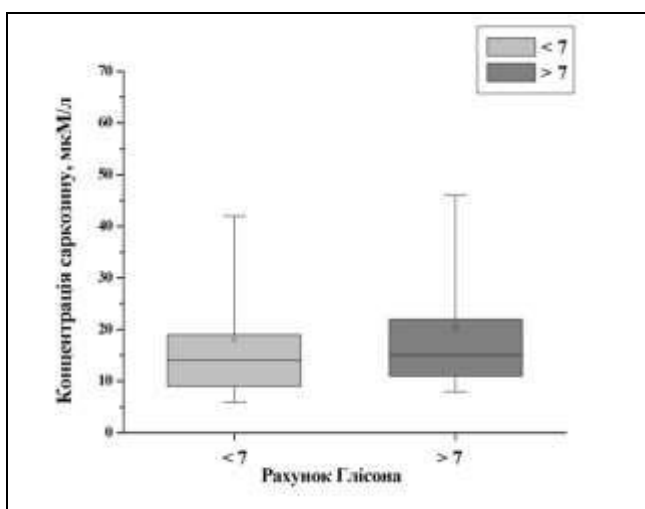
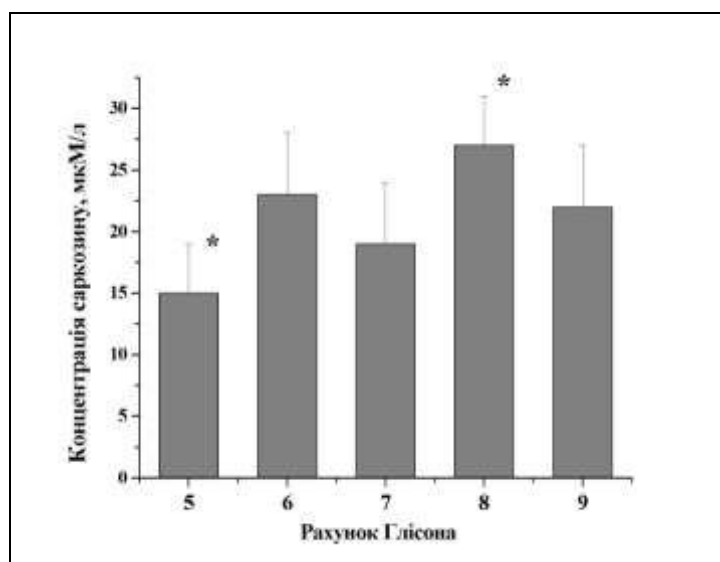


Рис. 6.12 Вміст саркозину в постмасажній сечі хворих з індолентними та агресивними злоякісними пухлинами

Детальний аналіз не виявив кореляційної залежності між концентрацією саркозину та величиною індексу Глісона. Проте, значимі відмінності простежені між онкохворими на РПЗ з індексом 5 та 6 та 7 – 8 балів (рис. 6.13).

Разом з тим, саркозин проявив об'єктивність при визначенні клінічної стадії пухлинного процесу. Як впливає з рис. 6.14, за допомогою показника вдалося розрізнити хворих на РПЗ із cT1 – cT2 та cT3 стадіями. Тим самим підтверджується перспективність застосування саркозину для ідентифікації екстракапсулярно поширених пухлин передміхурової залози.



Примітка: */ статистично значущі відмінності між групами, $p < 0,05$.

Рис. 6.13 Залежність вмісту саркозину в постмасажній сечі від агресивності пухлин за індексом Глісона

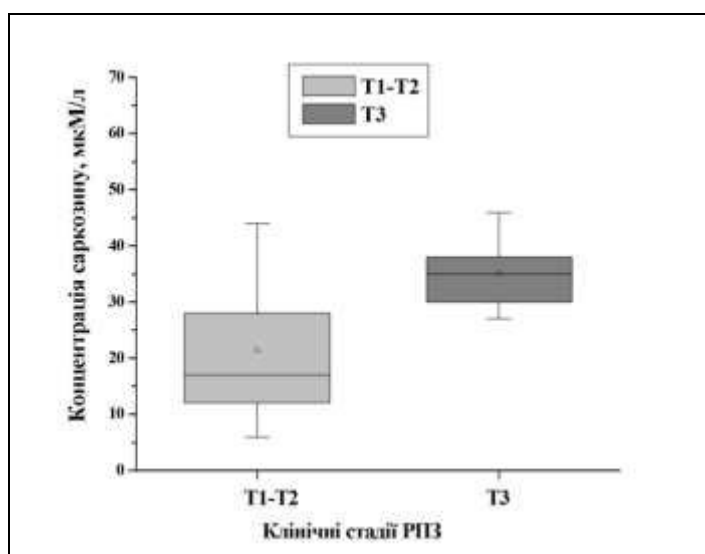


Рис. 6.14 Залежність вмісту саркозину в постмасажній сечі від клітинної стадії канцерогену у хворих на РПЗ

Таким чином, за результатами дослідження доведена не тільки прогностична властивість саркозину з метою діагностики РПЗ, але й можливість його використання для визначення клінічної стадії пухлинного

процесу. Втім, його ефективність як біомаркера агресивності пухлин передміхурової залози не підтверджена.

Міоїнозитол – це шестивуглецевий цукро-спирт, котрий структурно походить від циклогенксану шляхом заміни атому водню на гідроксил у кожного вуглецевого атому, при цьому гідроксил в 1, 2, 3 та 5 положенні знаходиться в цис-конфігурації, а в 4 та 6 – транс-конфігурації.

Міоїнозитол у достатній кількості синтезується в клітинах серця, печінки та нирок, а потім з кровотоком доставляється до міоїнозитол-дефіцитних тканин. В організмі людини міоїнозитол виконує різноманітні фізіологічні функції, найбільш важливими з яких є мембранопротекторна, сигнальна, антидепресантна, осморегулююча та транспортна. Встановлено, що пост масажна простатична сеча є джерелом міоїнозиту. В останні роки з'явилися відомості, що в пухлинній тканині порівняно з нормальною, його концентрація зменшується, в тому числі й у передміхуровій залозі. Це дозволяє припустити про існування міоїнозиту у біомаркерних властивостей щодо лабораторної діагностики раку передміхурової залози.

Для підтвердження зазначеного вивчено вміст міоїнозиту у постмасажній простатичній сечі чоловіків за різних умов. Отримані дані представлені на рис. 6.15. Як виявилось, концентрація міоїнозиту по медіані при функціонально нормальній передміхуровій залозі становила 35 мМ з інтерквартильним діапазоном 19 – 42 мМ, при кінцевих значеннях його рівня 1 – 53 мМ. У пацієнтів з ДГПЗ відмічалось незначне підвищення до 38 мМ вмісту концентрації по медіані; крайні межові значення також були більшими (2 – 58 мМ), більшим був й інтерквартильний діапазон – 29-47 мМ. Помітно нижчі значення міоїнозиту були характерні для хворих на РПЗ. Так, величина медіани була в 3 та 3,5 рази меншою, ніж у чоловіків без ознак патології передміхурової залози та у хворих на ДГПЗ відповідно. До того ж, верхня межа змін показника не перевищувала 24 мМ. Між вмістом міоїнозиту у хворих на РПЗ та ДГПЗ, а також у чоловіків без патології ПЗ встановлена достовірна відмінність.

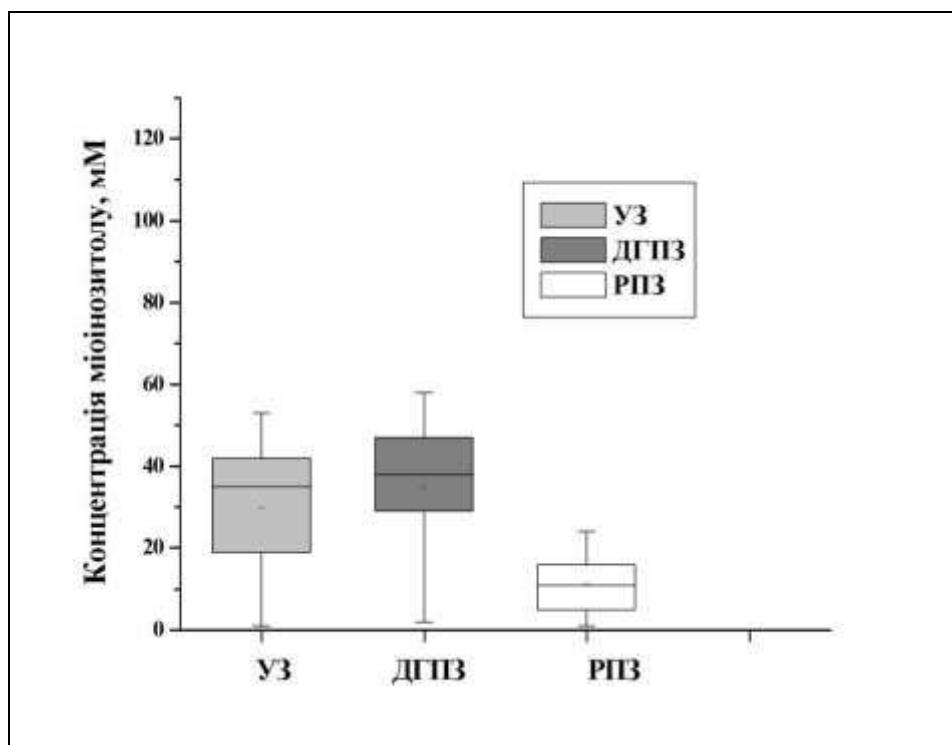


Рис. 6.15 Вміст міоїнозиту в постмасажній сечі хворих на РПЗ, ДГПЗ та чоловіків з нормальною тканиною залози

Зазначене обґрунтовує можливість вважати міоїнозитол біомаркером РПЗ. З огляду на це, в подальшому було здійснено спробу довести його значення для диференціальної діагностики агресивних пухлин. На рис. 6.16 представлені результати вивчення залежності вмісту міоїнозиту в постмасажній сечі хворих на РПЗ з пухлинами мовчазного (індекс Глісона < 7) та агресивного типу (індекс Глісона ≥ 7).

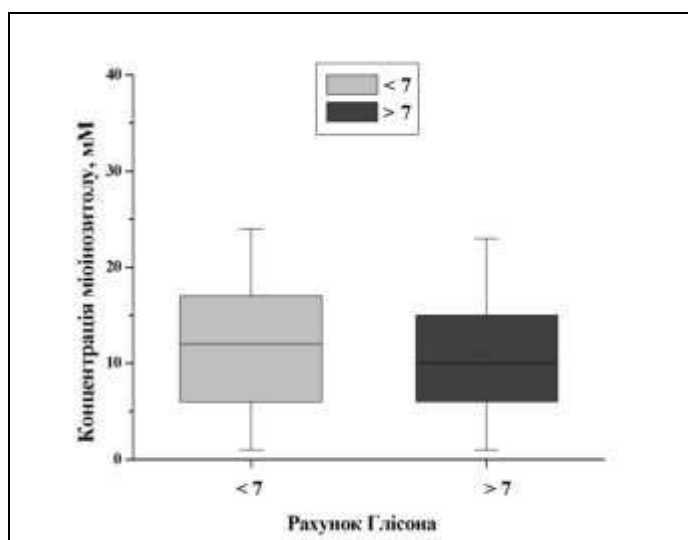


Рис. 6.16 Вміст міоїнозиту в постмасажній сечі хворих з індолентними та агресивними злоякісними пухлинами

Як видно, ніяких статистично значущих розбіжностей між показниками встановити не вдалось (при медіані 12 та 10 відповідно).

Підсумовуючи вкажемо на отримане нами підтвердження, що за вмістом міоїнозиту у постмасажній сечі можна передбачити РПЗ і, таким чином, віднести показник до біомаркерів. Однак, показник не підтвердив своєї ефективності для тестування агресивних пухлин.

Спермін разом зі спермідином та путресцином відноситься до класу коротко ланцюгових аліфатичних амінів. Поліаміни відіграють в організмі важливу роль, пов'язану з регуляцією росту та проліферації клітин, оскільки можуть взаємодіяти з нуклеїновими кислотами і, тим самим, впливати на процеси реплікації, транскрипції та трансляції. Через це, поліаміни у великій кількості виявляються в ембріональних, регенеруючих та швидко проліферуючих тканинах неоплазми. Відомо, що за своїм впливом на розвиток передміхурової залози спермідин та спермін суттєво розрізняються. Так, якщо спермідин регулює процеси росту та проліферації загалом, то спермін, головним чином, впливає на диференціацію епітелію та секреторну активність залозистих клітин. З огляду на це легко припустити, що за умов

розвитку злоякісної неотрансформації, коли відбувається масова диференціація епітеліальних клітин, кількість сперміну має знижуватись, а спермідину, навпаки, збільшуватись. Припущення було підтверджено результатами клінічних досліджень, в яких вдалося доказати, що в нормальних та гіперпластичних тканинах передміхурової залози кількість сперміну значно превалює над його кількісним вмістом при злоякісних процесах. Зазначене дозволяє передбачити наявність у сперміну властивостей біомаркера. В зв'язку з чим були проведені дослідження по вивченню вмісту сперміну в простатичній сечі пацієнтів з різним морфо-функціональним станом передміхурової залози, а саме: чоловіків без ознак патології передміхурової залози, при ДГПЗ та РПЗ. Із представлених на рис. 6.17 даних випливає, що при відсутності ознак патології передміхурової залози концентрація сперміну дорівнювала 87 мМ по медіані, інтерквартильний діапазон був в межах від 49 мМ до 105 мМ, при цьому найбільше значення показника досягало 132 мМ, а найменше – 38 мМ.

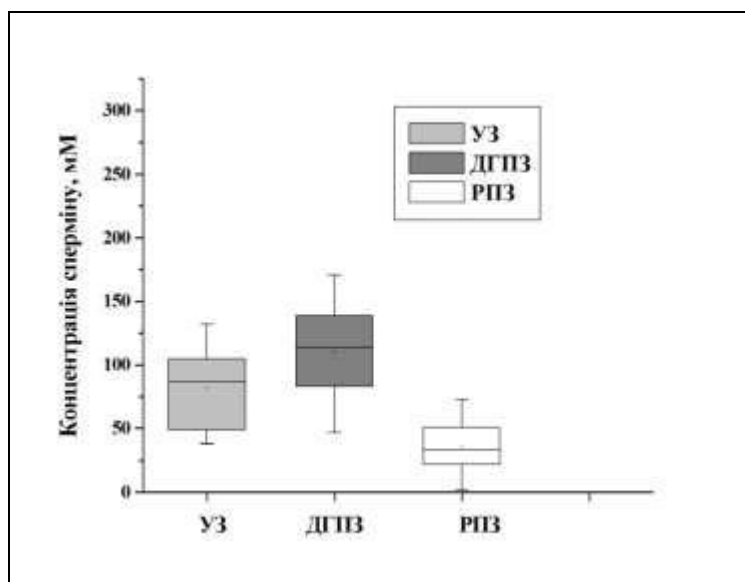


Рис. 6.17 Вміст сперміну в постмасажній сечі хворих на РПЗ та у випадках його відсутності, хворих на ДГПЗ та умовно здорових чоловіків

При ДГПЗ медіана зростала до 114 мМ, інтерквартильний діапазон був ширшим 83 – 139 мМ, а кінцеві значення показника перебували в межах 47 – 171 мМ. Натомість, у хворих на РПЗ особливість проявилось низьким середнім значенням концентрації сперміна в постмасажній сечі пацієнтів, яке дорівнювало 34 мМ, меншим інтеквартильним діапазоном (22 – 51 мМ) та значно меншими крайніми величинами динамічного ряду: 2 – 73 мМ.

Порівняльний аналіз значень концентрації сперміну між хворими на РПЗ та випадками його відсутності підтвердив наявність їх достовірної різниці, що може бути застосований як біомаркер РПЗ (рис. 6.18).

На наступному етапі була оцінена прогностична властивість сперміну для визначення агресивності пухлин. Результати показали, що між індолентними та агресивними пухлинами не вдалося виявити достовірних відмінностей. Зазначене підтверджено за порівняльним аналізом між значеннями вмісту сперміну в постмасажній сечі та величинами індексу Глісона (рис. 6.18 та 6.19).

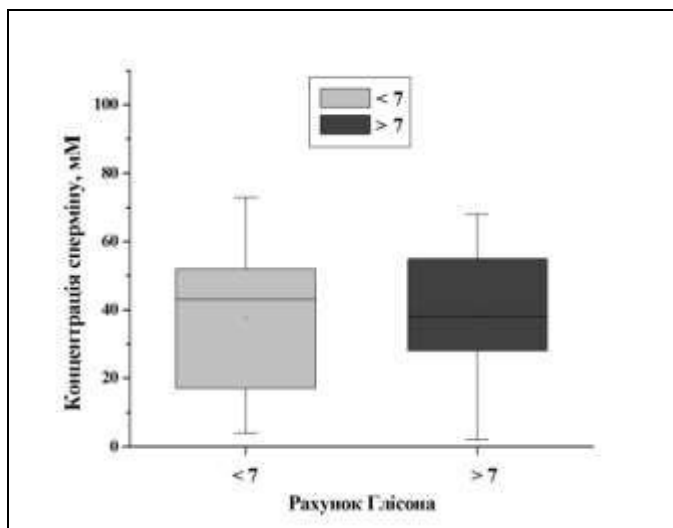
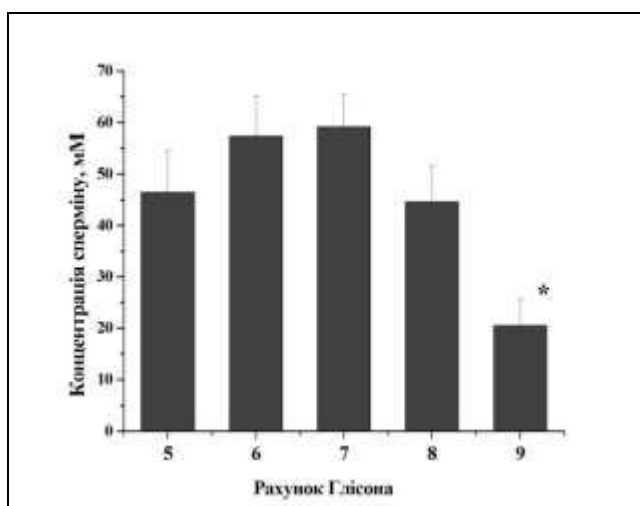


Рис. 6.18 Вміст сперміну в постмасажній сечі у хворих з індолентними та агресивними злоякісними пухлинами



Примітка: */ – статистично значущі відмінності між групами при $p < 0,05$.

Рис. 6.19 Динаміка вмісту сперміну в постмасажній сечі хворих в залежності від величин індексу Глісона

Проте, вдалося простежити значення вмісту сперміна при визначенні стадії пухлинного процесу, а саме між T1c – T2 та T3a (рис. 6.20).

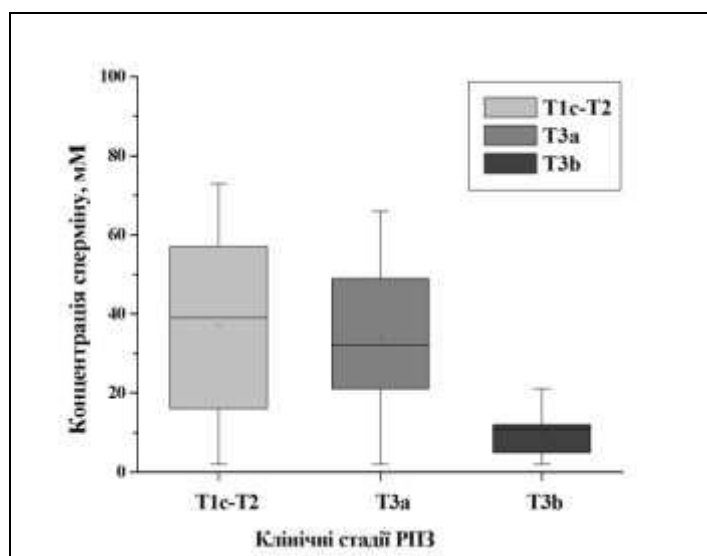


Рис. 6.20 Залежність вмісту сперміну в постмасажній сечі від клітинної стадії канцерогену хворих на РПЗ

Інакше кажучи, цей біомаркер можна застосовувати не тільки для лабораторно-клінічної діагностики злоякісної неопластичної трансформації

передміхурової залози, але й для визначення ймовірності делокалізованих процесів, що поширюються за межі простатичної капсули.

Таким чином, в результаті проведеного біохімічного дослідження складу постмасажного секрету хворих на РПЗ різної агресивності, ДГПЗ та чоловіків з нормально функціонуючою передміхуровою залозою вдалось встановити, що при розвитку злоякісної неопластичної трансформації відбувається синхронне зменшення ферментативної активності кислої фосфатази та вмісту цитрату, цинку, сперміну та міоїнозиту. Натомість, концентрація саркозину підвищується. Зміна концентрації вказаних речовин в постмасажному секреті була зумовлена, з одного боку, пригніченням секреторної активності епітеліальних клітин залозистого епітелію передміхурової залози, а також появою ракових клітин в самому секреті. Як виявилось, перелічені речовини, хоча і мають біомаркерні властивості, але їх ефективність для тестування різних ознак злоякісної неопластичної трансформації передміхурової залози була неоднаковою. Так, за допомогою одних, наприклад цитрату, можна було відрізнити агресивні пухлини від індолентних, а за допомогою інших, наприклад, саркозину та сперміну, визначити присутність делокалізованих, тобто поширених за межі передміхурової залози форм раку. В той же час такі біомаркери як цинк та кисла фосфатаза були ефективними лише для встановлення самого факту злоякісної неопластичної трансформації.

З огляду на це, виникає невідкладна потреба у визначенні реальної ефективності кожного із наведених в цій та попередніх розділах біомаркерів щодо їх прогностичної цінності та надійності при діагностиці РПЗ. Для чого передбачається залучити результати аналізу появи та причин помилково позитивних результатів в залежності від чутливості біомаркера з тим, щоб вірно визначити найбільш інформативні діапазони значень кожного з них, що забезпечить високу імовірність тестування появи самої онкотрансформації та її типових ознак.

В перспективі такий аналіз дозволить створити відповідні біомаркерні панелі, котрі апріорі будуть відрізнятись підвищеною прогностичною інформативністю та ефективністю порівняно з окремими самотійними біомаркерами.

Висновки до розділу 6

Встановлено достовірне зменшення ферментативної активності кислої фосфатази в постмасажній сечі хворих на РПЗ порівняно із відповідними значеннями показників при ДГПЗ та, особливо, у чоловіків без будь-яких ознак патології ПЗ, що доводить можливість передбачати сам факт наявності злоякісної непластичної трансформації. Виявлені особливості її залежності від клінічної стадії РПЗ та величин індексу Глісона, за якими неможливо застосування маркера з метою диференційної діагностики характеру онкопроцесу.

Об'єктивізовано значення визначення вмісту цинку у постмасажній сечі тільки у випадках верифікації РПЗ, що проявлялось достовірним зниженням його величин порівняно до їх значень у умовно здорових чоловіків і, навіть, у хворих на ДГПЗ та відсутністю його залежності від показників індексу Глісона.

Доведено суттєве зменшення вмісту цитрату в постмасажній сечі у хворих на РПЗ відносно його значень у умовно здорових чоловіків та значного підвищення у випадках ДГПЗ (32мМ, 283 мМ та 720 мМ відповідно), що підтверджує його ефективність як маркера виявлення патології.

Виявлена зворотня залежність між показниками вмісту цитрату в постмасажній сечі та Глісону, яка проявилася у 4,5 рази меншим його значенням при агресивному онкопроцесі проти неагресивного обґрунтовує перспективність використання маркера також для визначення ймовірності диференціації характеру онкотрансформації.

Встановлене достовірне підвищення вмісту саркозину в постмасажній сечі у хворих на РПЗ від його значень у чоловіків умовно здорових та хворих на ДГПЗ, величини яких між двома останніми практично не відрізнялись, а також лінійна його залежність від клінічних стадій патології при відсутності її із показниками індексу Глісона, підтверджує прогностичні властивості маркера для підтвердження наявності злоякісного новоутворення та поширення процесу.

Виявлене достовірне зменшення концентрації сперміна у постмасажній сечі у хворих на РПЗ на тлі тенденції її зростання у хворих на ДГПЗ проти унормованих величин, визначених у умовно здорових чоловіків (34мМ, 114 мМ та 87 мМ відповідно), що одночасно із встановленою залежністю величин показника від стадії процесу дозволяє використовувати спермін як для верифікації діагнозу, так й визначення ймовірності поширення процесу за межі простатичної капсули.

Доведено, що властивості міоїнозиту, як біомаркера, обмежені значенням тільки у разі диференційної діагностики РПЗ, що обґрунтовано нижчим його вмістом в 3 та 3,5 рази порівняно із даними у хворих на ДГПЗ та умовно здорових чоловіків відповідно за відсутністю залежності від показників індексу Глісона.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Григоренко ВН, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СН, Данилец РО, Викарчук МВ. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического лечения. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2014; 6: 32-36.
2. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилец РО, Викарчук МВ, Сайдакова НО. Нові імуногістохімічні маркеры раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного

рецидиву після радикальної простатектомії. *Здоровье мужчины*. 2014; 2(49):110-114.

3. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Молекулярні маркери прогнозу перебігу місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2014; 3/1: 22-25.

4. Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Данилець РО, Ватліцова ОС, Клепко АВ. Вивчення компонентного складу та ферментативної активності простатичної рідини чоловіків з України. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016; 1(131): 77-81.

5. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Горбань ЛВ, Клепко АВ. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2017; 1: 54-57.

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ПОРІВНЯЛЬНОГО АНАЛІЗУ ПРОГНОСТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ БІОМАРКЕРІВ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

7.1 Аналіз прогностичних властивостей біомаркерів РПЗ в крові

В попередніх розділах були наведені результати застосування різних біомаркерів крові та постмасажної сечі для визначення патологічного стану передміхурової залози чоловіків, що пов'язаний з появою онкотрансформації та розвитком пухлинного процесу. З метою поглибленого вивчення їх прогностичних властивостей для визначення найбільш інформативних вивчалась надійність кожного діагностичного теста. Для реалізації задачі був залучений ROC-аналіз. Далі безпосередньо представляємо результати проведеної роботи. В табл. 7.1 подані базові розрахункові параметри по різних біомаркерах крові, а в табл. 7.2 містяться основні параметри, за якими оцінюється властивість діагностичних біомаркерів крові.

Таблиця 7.2

**Порівняльні параметри різних біомаркерів крові щодо їх
властивості визначати рак передміхурової залози**

Назва біомаркеру	Площа під ROC-кривою (AUC)	Діапазон зміни середнього значення AUC	Стандартна помилка вимірювання AUC	Довірчі інтервали середнього значення AUC при $p = 0,95$
зПСА	0,612	0,541-0,683	0,036	$\pm 0,071$
вПСА	0,545	0,472-0,618	0,037	$\pm 0,073$
% вПСА	0,694	0,627-0,761	0,034	$\pm 0,067$
[-2]проПСА	0,702	0,631-0,773	0,036	$\pm 0,071$
% [-2]проПСА	0,760	0,695-0,825	0,033	$\pm 0,065$
ПСАГ	0,565	0,474-0,656	0,047	$\pm 0,091$
ІЗП	0,905	0,854-0,956	0,026	$\pm 0,051$

Таблиця 7.1

Порівняльні дані аналітичних параметрів ROC-кривих різних біомаркерів РПЗ крові

Назва біомаркеру, одиниці виміру біомаркеру (ОВБ)	A, у.о.	B, у.о.	d', у.о.	d _a , у.о.	$\bar{X}_{зд}$, ОВБ	$\bar{X}_{хв}$, ОВБ	SD _{зд} , ОВБ	SD _{хв} , ОВБ
зПСА	0,54	0,84	0,64	0,59	5,7	8,4	4,2	5,0
вПСА	0,09	1,09	0,08	0,11	1,6	1,7	1,2	1,1
% вПСА	0,38	1,42	0,84	0,97	31,3	21,5	11,7	8,2
[-2]проПСА	0,75	0,41	1,86	0,99	19,8	39,2	10,5	25,8
% [-2]проПСА	0,85	0,31	2,75	1,10	1,2	2,3	0,4	1,3
ПСАГ	0,13	0,75	0,17	0,14	0,11	0,12	0,06	0,08
ІЗП	1,23	0,38	3,26	1,61	25,3	61,2	11,0	29,0

Примітка: A – фактор роз'єднання розділення ($A = \frac{\bar{X}_{хв} - \bar{X}_{зд}}{SD_{хв}}$), B – фактор симетрії ($B = \frac{SD_{зд}}{SD_{хв}}$), d' – фактор перекриття ($d' = \frac{\bar{X}_{хв} - \bar{X}_{зд}}{SD_{зв}}$), d_a = фактор диференціації ($d_a = \frac{\bar{X}_{хв} - \bar{X}_{зд}}{\sqrt{\frac{1}{2}(SD_{хв}^2 - SD_{зд}^2)}}$), $\bar{X}_{зд}$ – середнє арифметичне значення показників біомаркеру групи умовно здорових пацієнтів, $\bar{X}_{хв}$ – середнє арифметичне значення показників біомаркеру групи хворих на РПЗ пацієнтів, SD_{зд} – стандартна похибка для групи умовно здорових пацієнтів, SD_{хв} – стандартна похибка для групи хворих на РПЗ пацієнтів.

Беручи за основу даних цих двох таблиць, далі прокоментуємо прогностичне значення окремих, використаних в дослідженні юіомаркерів РПЗ крові обстежених (246 чоловіків). На рис. 7.1 подана ROC-діаграма для зПСА.

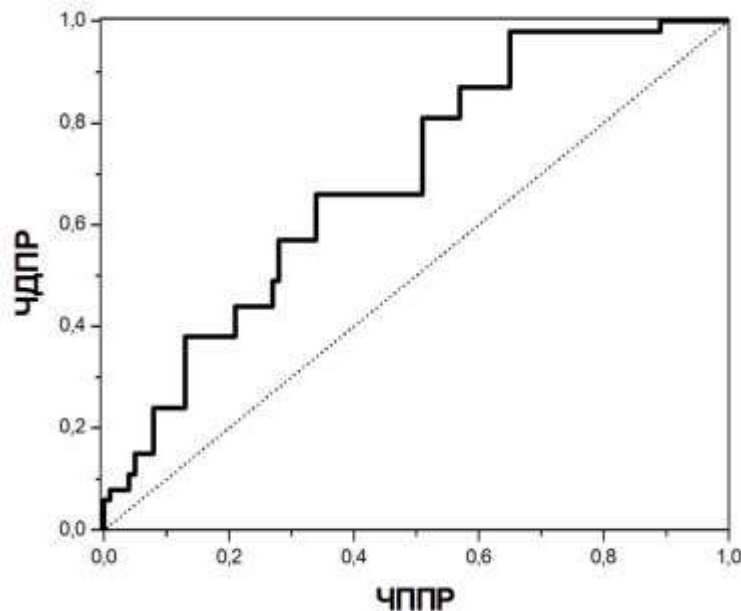


Рис. 7.1 Візуалізація прогностичної сили біомаркера крові зПСА по визначенню РПЗ у пацієнтів. ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Як видно на рис. 7.1, площа під ROC-кривою дорівнює 0,612, середнє значення AUC змінюється в межах 0,541 – 0,683 (табл. 7.2). Крива має високу ступінь симетрії, оскільки фактор В, який її визначає, в даному випадку наближається до одиниці, що робить її в достатній мірі симетричною відносно негативної діагоналі одиничного квадрату. Через це, ми спостерігаємо приблизну рівність величин стандартних похибок, що характеризують ширину розподілу серед хворих на РПЗ та у випадках без цієї патології. Значення d' , що є меншим за одиницю, вказує на високий ступінь перекриття обох розподілів, що також підтверджується достатньо низьким значенням фактору сепарації А рівному 0,54.

В результаті застосування зПСА для визначення РПЗ супроводжується появою порівняно високого відсотку помилково позитивних результатів, що робить вказаний маркер вірогідним лише на 61%.

Для побудови ROC-кривої зПСА було використано 17 порогових значень в діапазоні 0,4 – 20,0 нг/мл. Відповідні значення чутливості (Se), специфічності (Sp), частки помилково позитивних результатів (ЧППР) та частки помилково негативних результатів для кожного порогу представлені в табл. 7.3.

Таблиця 7.3

Дані прогностичних властивостей зПСА крові щодо визначення наявності РПЗ

Порогове значення зПСА в сироватці крові, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.
0,4	100	0	0	1
1,0	100	5	0	0,95
2,0	98	11	0,02	0,89
3,0	87	35	0,13	0,65
4,0	81	43	0,19	0,57
5,0	66	49	0,34	0,51
6,0	57	66	0,43	0,34
7,0	49	72	0,51	0,28
8,0	44	73	0,56	0,27
9,0	38	79	0,62	0,21
10,0	38	85	0,62	0,15
11,0	24	87	0,76	0,13
13,0	15	92	0,85	0,08
16,0	11	95	0,89	0,05
18,0	8	96	0,92	0,04
19,0	6	99	0,94	0,01
20,0	0	100	1	0

За даними табл. 7.3 чітко простежується особливість залежності показників Se та Sp у вигляді зростання останньої по мірі збільшення значень

зПСА крові із одночасним зменшенням чутливості. Для його рівня 20,0 нг/мл характерна величина тесту Specificity, що свідчить про повне підтвердження діагнозу, тоді як при 0,4 нг/мл – 100% чутливість (Se Nowt) означає його відсутність. Тобто, при малих порогових значеннях тесту чутливість наближається до 100%, що супроводжується зростанням кількості помилкових діагнозів при чому ймовірність їх появи прямує до одиниці. Підтверджується відоме граничне значення рівня зПСА (0,4 – 10,0 нг/мл), вище якого суттєво зростає ймовірність РПЗ.

ROC-діаграма для **вПСА** представлена на рис. 7.2, для чого використані 14 його порогових значень в діапазоні 0,3 – 6,4. (табл. 7.4).

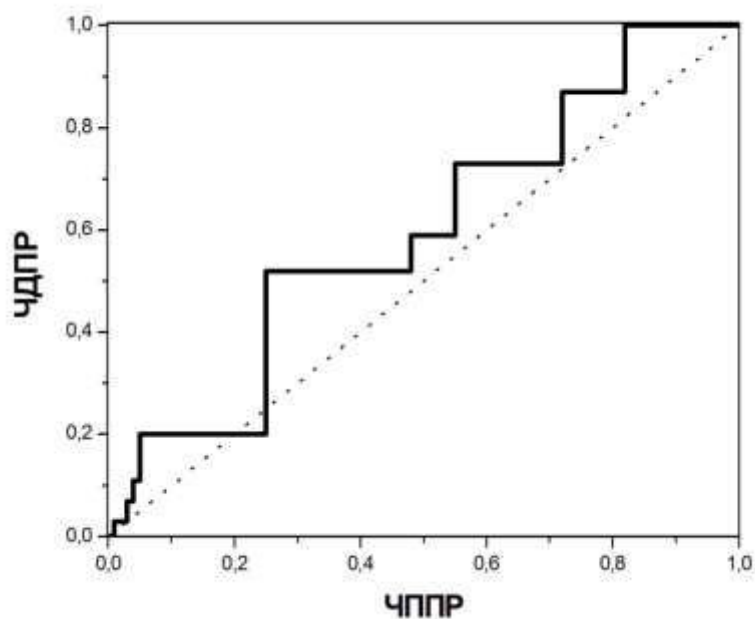


Рис. 7.2 Візуалізація прогностичної сили біомаркера крові вПСА по визначенню РПЗ. ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів, ЧППР – частка помилково позитивних результатів

Таблиця 7.4

**Дані прогностичних властивостей вПСА крові щодо
визначення РПЗ**

Порогове значення вПСА в сироватці крові, нг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.
0,3	100	9	0	0,91
0,6	87	18	0,13	0,82
0,9	73	28	0,27	0,72
1,2	59	45	0,41	0,55
1,5	52	52	0,48	0,48
1,8	26	75	0,74	0,25
2,1	24	75	0,76	0,25
2,4	20	76	0,80	0,25
2,7	11	95	0,89	0,05
3,0	7	96	0,93	0,04
3,6	3	97	0,97	0,03
4,0	1	99	0,99	0,01
4,6	0	99	1	0,01
6,4	0	100	1	0

Підрахунок площі під ROC-кривою був рівним 0,545 та коливався в межах 0,472-0,618 при $p=0,95$. Кількісна інтерпретація за показником AUC свідчить, що даний біомаркер має надзвичайно слабу інформативність. Діагностична ймовірність вПСА становила 50%. При цьому визначення дійсно хворих на РПЗ пацієнтів супроводжувалось появою майже такої ж частки помилково позитивних результатів.

ROC-діаграма % вПСА представлена на рис. 7.3, а дані прогностичних властивостей біомаркера в табл. 7.5.

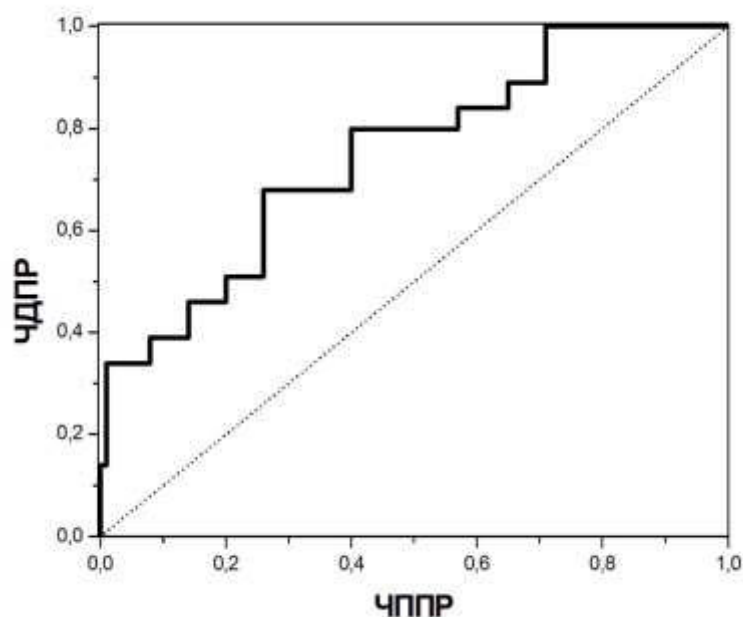


Рис. 7.3 Візуалізація прогностичної сили біомаркера крові % вПСА по визначенню РПЗ. ЧДР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Таблиця 7.5

Дані прогностичних властивостей % вПСА крові щодо визначення РПЗ

Порогове значення % вПСА в сироватці крові, %	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.
67	100	0	0	1
57	100	3	0	0,97
47	100	9	0	0,91
37	100	20	0	0,80
33	89	29	0,11	0,71
32	84	35	0,16	0,65
30	80	43	0,20	0,57
25	68	60	0,32	0,40
22	51	74	0,49	0,26
20	46	80	0,54	0,20
18	39	86	0,61	0,14
15	34	92	0,66	0,08
12	14	99	0,86	0,01
9	2	100	1	0

Аналіз ілюстративних даних свідчить про наступне. Так, середні арифметичні величини показників у пацієнтів без РПЗ та у хворих відрізняються між собою на величину 9,8 (31,3 та 21,5 відповідно) при цьому ширина розподілу даних у перших в 1,42 рази перевищує аналогічний показник у других – робить фактор симетрії B на 42 % відмінним від 1. Через це, d' відрізняється від d_a на 15 %. Менше за одиницю значення A (рівне 0,38), вказує на високий ступінь перекриття обох розподілів. Це негативним чином впливає на диференціюючий потенціал % вПСА, як біомаркера, із-за можливості появи чималої кількості помилково позитивних та помилково негативних результатів.

Для побудови ROC-кривої використано 14 значень показника (від 9 до 67). Площа під кривою дорівнювала 0,694, а її діапазон змін від 0,607 до 0,761, за якими можна вважати, що прогностична ймовірність % ПСА досягає практично 70% і перевищує подібний показник зПСА та, особливо, вПСА. При вказаній величині AUC ефективність теста класифікується за критерієм «добре». Тобто, за допомогою % ПСА представляється можливість розділяти пацієнтів за наявністю РПЗ та його відсутністю.

На рис. 7.4 представлена ROC-діаграма [-2]проПСА.

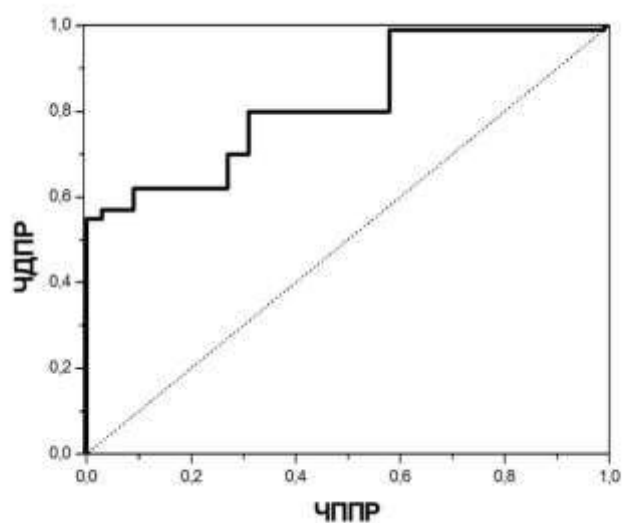


Рис. 7.4 Візуалізація прогностичної сили біомаркера крові % [-2]проПСА по визначенню РПЗ. ЧДР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Побудова кривої здійснювалась по восьми точкам, які мали парні значення ЧДПР та ЧППР, як координати Y та X, відповідно, при цьому порогове значення [-2]проПСА змінювалось в діапазоні 4 – 80 пкг/мл (табл. 7.6). За допомогою методу трапеції була обчислена площа під ROC-кривою, яка за своїм середнім значенням дорівнювала 0,702 та мала довірчі інтервали $\pm 0,071$ при $p = 0,95$ (табл. 7.2). За виконаною класифікацією ефективність біомаркеру оцінюється як добра чи/або висока.

Таблиця 7.6

**Дані прогностичних властивостей [-2]проПСА крові щодо
визначення РПЗ**

Порогове значення [-2]проПСА в сироватці крові, пкг/мл	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.
4	99	1	0,01	0,99
8	95	9	0,05	0,91
14	78	39	0,22	0,61
20	64	63	0,36	0,37
28	57	74	0,43	0,26
40	43	97	0,57	0,03
50	27	100	0,73	0
80	16	100	0,84	0

Ступінь роз'єднання (фактор A равний 0,75) обох розподілів даних, притаманних чоловікам без РПЗ та хворим, був помітно вище, ніж у попередніх трьох біомаркерів – зПСА, вПСА та % вПСА. Тоді як фактор симетрії B – значно нижчим за одиницю і дорівнював 0,41, що вказувало на різну ширину розподілів обох вибірок. Поряд з цим, фактор перекриття d' наближався до 2 і був майже в 2 рази більше d_a (табл. 7.1). Через це, ROC-крива [-2]проПСА виявила початкову ввігнутість в бік ординати, яка при

більших значеннях ЧППР поступово зникала. Одночасно ROC-графік характеризувався відсутністю достатньої симетрії відносно негативної діагоналі одиничного квадрату.

ROC-діаграма **%[-2]проПСА** представлена на рис. 7.5. Середні арифметичні значення та стандартні похибки обох вибірок (пацієнти без РПЗ та хворі на РПЗ) дорівнювали $\bar{X}_{зд} = 1,2$, $SD = 0,4$ та $\bar{X}_{хв} = 2,3$, $SD = 1,3$ відповідно. В результаті перекриття вибірок зменшувалось порівняно з попередніми біомаркерами (А дорівнювало 0,85, а $d' = 2,75$. Одночасно $B = 0,31$); табл. 7.1.

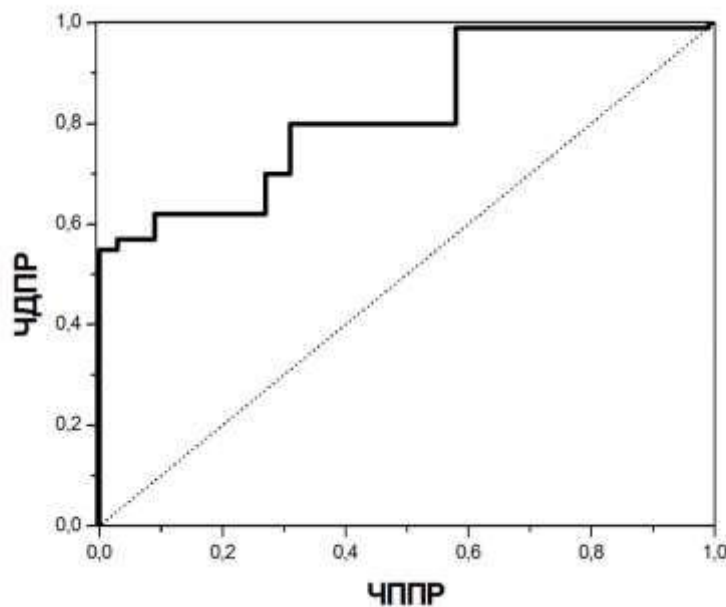


Рис. 7.5 Візуалізація прогностичної сили біомаркера крові % [-2]проПСА по визначенню РПЗ. ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів, ЧППР – частка помилково позитивних результатів

Зазначене вказує на низький рівень симетрії кривої відносно негативної діагоналі одиничного квадрату, а також відносне збільшення випуклості кривої в бік осі ординат при значеннях ЧППР близьких до 0. За таких умов визначення дійсно хворих на РПЗ супроводжувалось малою імовірністю появи помилково позитивних результатів. В той же час імовірність появи помилково негативних результатів була відносно високою. ROC-графік був

побудований з використанням даних табл 7.7, де вказано порогові значення %[-2]проПСА в діапазоні 0,7 – 5,1. Це дало змогу визначити 8 пар координатних значень і нанести їх на площину одиничного квадрату 8 точок. Згодом точки з'єднувались за допомогою відрізків прямих з тим, щоб отримати ROC-графік.

Таблиця 7.7

Дані прогностичних властивостей %[-2]проПСА крові щодо визначення РПЗ

Порогове значення %[-2]проПСА в сироватці крові, %	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.
0,7	99	1	0,01	0,99
0,9	80	42	0,20	0,58
1,2	70	69	0,30	0,31
1,5	62	73	0,38	0,27
1,8	57	91	0,43	0,09
2,1	55	97	0,45	0,03
4,5	11	100	0,89	0
5,1	1	100	0,99	0

Відповідно до даних табл. 7.2, AUC %[-2]проПСА дорівнює 0,76 і має величину стандартної похибки 0,033. Через це середнє значення AUC з імовірністю в 95% знаходиться в межах 0,695 – 0,825. За відомим класифікатором ефективність тесту вважається дуже високою. Отримані дані інтерпретуються як ймовірність виявлення РПЗ становить близько 80%. Крім того, даний біомаркер виявився більш ефективним, ніж всі описані до цього. Важливо, що відмінності AUC між %[-2]проПСА, з одного боку, та зПСА, вПСА і %вПСА, з іншого, були статистично значущими. Ці факти вказують, що %[-2]проПСА за своїми прогностичними властивостями виявляти РПЗ

дійсно перевищував зПСА, вПСА та % вПСА. В той же час, підтвердження прогностичної переваги %[-2]проПСА порівняно з [-2]проПСА не знайшло статистичної достовірності.

В дослідженнях також була перевірена прогностична сила ПСАГ щодо можливості його застосування як біомаркера РПЗ. ROC-діаграма ПСАГ представлена на рис. 7.6.

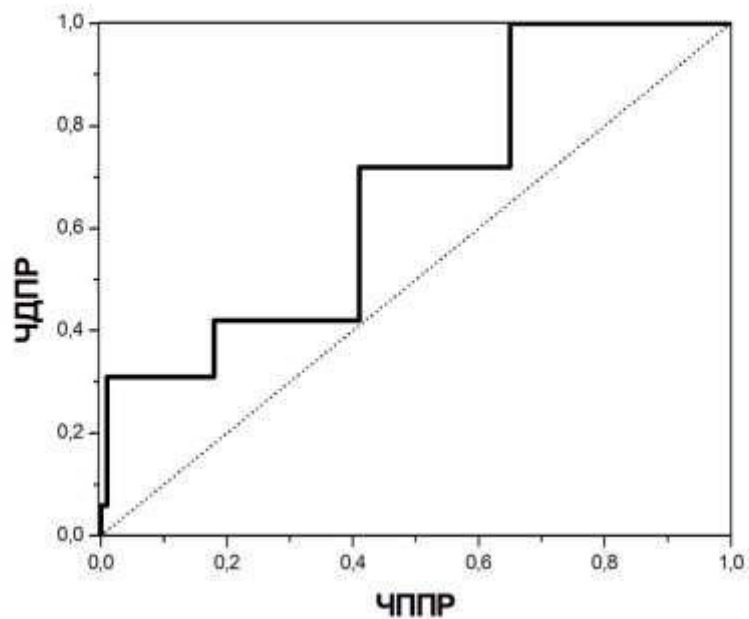


Рис. 7.6 Візуалізація прогностичної сили біомаркера крові ПСАГ по визначенню РПЗ. ЧДР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Для її побудови використовували 6 точок, координати яких визначали за допомогою відповідної кількості порогових значень ПСАГ, що знаходились в діапазоні 0,02 – 0,30 нг/мл/см³ (табл. 7.8). Показник ПСАГ характеризувався достатньо невеликим середнім значенням AUC, яке дорівнювало 0,565 і з імовірністю в 95% знаходилося в межах 0,474 – 0,656. Відповідно цим даним, ефективність його вважається задовільною чи помірною. По своїм прогностичним властивостям ПСАГ майже не відрізняється від зПСА та вПСА. Проте, дещо поступається %вПСА, [-2]проПСА та, значною мірою -

%[-2]проПСА та індексу здоров'я передміхурової залози. Як видно з табл. 7.1 ROC-крива виявила помірну симетричність відносно негативної діагоналі одиничного квадрату.

Таблиця 7.8

Дані прогностичних властивостей ПСАГ крові щодо визначення РПЗ

Порогове значення ПСАГ в сироватці крові, нг/мл/см ³	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.
0,02	100	1	0	0,99
0,05	72	35	0,28	0,65
0,11	42	59	0,58	0,41
0,18	31	82	0,69	0,18
0,24	6	99	0,94	0,01
0,30	3	100	0,97	0

Стандартні похибки обох вибірок (із РПЗ та без нього) були близькими за значеннями та дорівнювали, відповідно, $SD_{xв} = 0,08$ та $SD_{zy} = 0,06$, при цьому $A = 0,13$ та $d' = 0,17$. Із-за цього фактор перекриття d' майже співпадав з фактором диференціації d_a , що був рівним 0,17. Крім того, дані вказували на високий ступінь взаємного перекриття двох базових розподілів даних, що зрештою і зумовило низький прогностичний потенціал цього біомаркера.

Серед біомаркерів крові найбільшою прогностичною силою щодо визначення РПЗ, як виявилось, володів **індекс здоров'я простати** (рис. 7.7). AUC цього біомаркера дорівнювала 0,905, межові значення площини коливались від 0,854 до 0,956. Відповідно до загальновизнаної класифікації, він має дуже високу ефективність та прогностичну силу. Значення Se та Sp, а також ІПНР та ІППР для 10 порогових значень ІЗ, що знаходились в діапазоні 7 – 131 у.о., надані в табл 7.9.

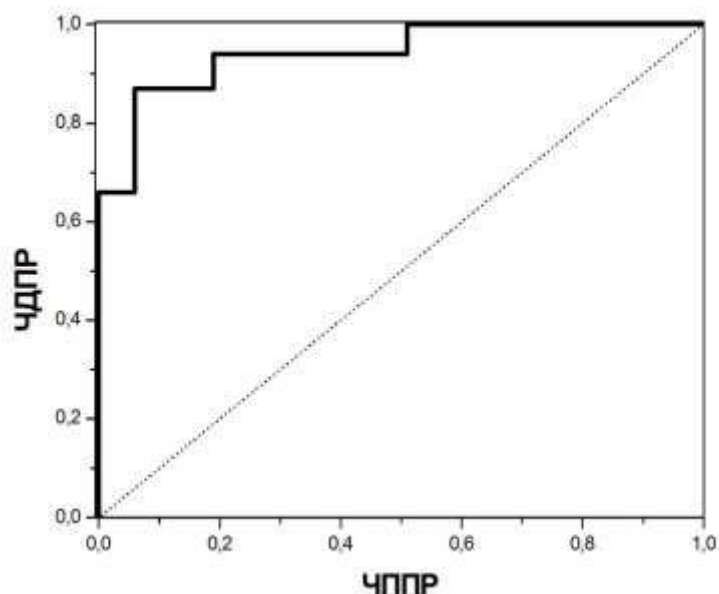


Рис. 7.7 Візуалізація прогностичної сили біомаркера індексу здоров'я передміхурової залози щодо визначення РПЗ. ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів, ЧППР – частка помилково позитивних результатів.

Таблиця 7.9

Дані прогностичних властивостей індексу здоров'я простати щодо визначення РПЗ

Порогове значення індексу здоров'я в сироватці крові	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.
7	100	1	0	0,99
13	100	14	0	0,86
20	100	31	0	0,69
25	94	50	0,06	0,51
32	87	81	0,13	0,19
45	66	94	0,34	0,06
60	44	100	0,56	0
77	24	100	0,76	0
120	0,04	100	0,96	0
131	0	100	1,0	0

ІЗ виявив найвище значення фактора перекриття серед всіх біомаркерів крові, яке дорівнювало $d' = 3,26$, при цьому фактор роз'єднання також

виявився найбільшим: $A = 1,23$. Через це, ROC-крива показала помітну випуклість в напрямку лівого кута одиничного квадрату. ІЗ характеризувався тим, що правильне визначення РПЗ здійснювалось з високою ймовірністю на рівні $\beta = 90\%$. Крім того, результати тестування не були обтяжені появою численних помилково позитивних або помилково негативних результатів. Як біомаркер та за своїми прогностичними властивостями ІЗ на статистично достовірному рівні переважав всі інші біомаркери крові на РПЗ.

7.2 Аналіз прогностичних властивостей біомаркерів РПЗ у постмасажній сечі

Основні розрахункові вихідні параметри для побудови та аналізу ROC-кривих для визначення прогностичних властивостей біомаркерів РПЗ пост масажної простатичної сечі представлені в табл. 7.10. Результати отриманих даних, за якими вони безпосередньо аналізувались в порівняльному аспекті подані в (табл. 7.11).

ROC-діаграма **РСАЗ**, як маркера РПЗ представлена на рис. 7.8. Як видно за ілюстративним матеріалом (табл. 7.10 та 7.11), середні арифметичні значення показника двох вибірок (умовно здорові та хворі на РПЗ), що склали основу дослідження, дорівнювали 11,9 та 56,9 відповідно з різницею в 45 одиниць. При цьому звертає на себе увагу її суттєва величина їх стандартних похибок. В групі хворих вона виявилась майже в 10 разів більшою і становила 88,4 проти 9,0 серед пацієнтів без РПЗ. Через це, спостерігалось достатньо велике абсолютне значення фактора перекриття d' рівного 5, який виявився найбільшим серед аналогічних показників не тільки в групі біомаркерів РПЗ, що виявлялись із постмасажної сечі, але й порівняно з вищенаведеними біомаркерами РПЗ в крові.

Таблиця 7.10

Дані аналітичних параметрів ROC-кривих різних біомаркерів РПЗ в сечі

Назва біомаркеру, одиниці виміру (ОДВ)	A, у.о.	B, у.о.	d', у.о.	d _a , у.о.	$\bar{X}_{зд}$, ОДВ	$\bar{X}_{хв}$, ОДВ	SD _{зд} , ОДВ	SD _{хв} , ОДВ
РСА 3 (умовні одиниці)	0,01	0,10	5,00	0,72	11,9	56,9	9,0	88,4
Кисла фосфатаза (моль/л)	6,83	4,39	1,51	2,14	20,2	4,5	10,1	2,3
Цитрат (мМ)	8,46	7,15	1,18	1,65	404,9	71,7	281,9	39,4
Цинк (мМ)	15,50	9,00	1,72	1,30	10,1	0,8	5,4	0,6
Міоїнозитол (мМ)	2,58	2,25	1,14	1,48	27,2	10,7	14,4	6,4
Спермін (мМ)	3,19	2,22	1,43	1,85	97,1	36,1	42,5	19,1
Саркозин (мкМ/л)	1,50	0,41	3,64	1,96	7,2	24,3	4,7	11,4

Примітка: A – фактор роз'єднання розділення ($A = \frac{\bar{X}_{хв} - \bar{X}_{зд}}{SD_{хв}}$), B – фактор симетрії ($B = \frac{SD_{зд}}{SD_{хв}}$), d' – фактор перекриття ($d' = \frac{\bar{X}_{хв} - \bar{X}_{зд}}{SD_{зв}}$), d_a – фактор диференціації ($d_a = \frac{\bar{X}_{хв} - \bar{X}_{зд}}{\sqrt{\frac{1}{2}(SD_{хв}^2 - SD_{зд}^2)}}$), $\bar{X}_{зд}$ – середнє арифметичне значення показників біомаркеру групи умовно здорових пацієнтів, $\bar{X}_{хв}$ – середнє арифметичне значення показників біомаркеру групи хворих на РПЗ пацієнтів, SD_{зд} – стандартна похибка для групи умовно здорових пацієнтів, SD_{хв} – стандартна похибка для групи хворих на РПЗ пацієнтів

Зазначене вказує на незначне перекриття площі під кривою нормального розподілу даних хворих та кривою нормального розподілу даних групи здорових осіб, що зумовлювало високу прогностичну силу біомаркера. Доводиться можливість визначати РПЗ у пацієнтів з імовірністю 80% при незначній похибці наявності мізерної кількості помилково позитивних результатів. ROC-діаграма РСА3, як маркера РПЗ представлена на рис. 7.8.

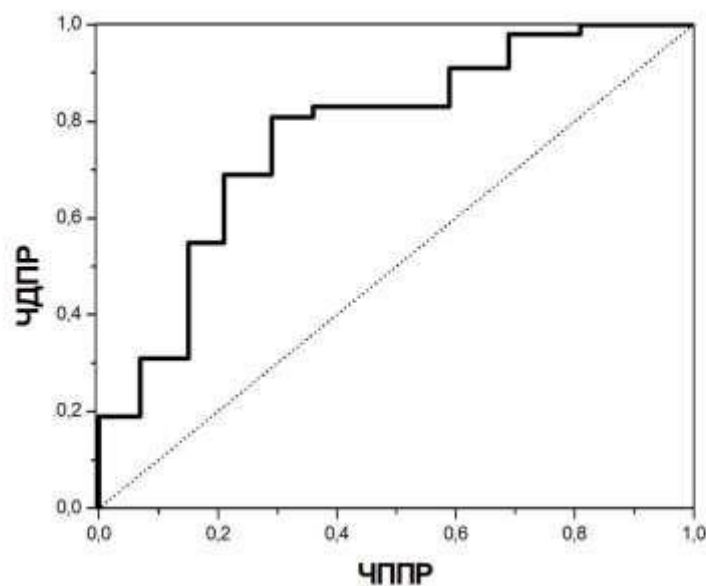


Рис. 7.8 Візуалізація прогностичної сили біомаркера сечі РСА3 щодо визначення РПЗ. ЧДР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Таблиця 7.11

**Дані прогностичних властивостей біомаркерів сечі
щодо визначення РПЗ у пацієнтів**

Назва біомаркеру	Площа під ROC-кривою (AUC)	Діапазон зміни середнього значення AUC	Стандартна помилка вимірювання AUC	Довірчі інтервали середнього значення AUC при $p = 0,95$
РСАЗ	0,810	0,771-0,849	0,020	$\pm 0,039$
Кисла фосфатаза	0,790	0,759-0,821	0,016	$\pm 0,031$
Цитрат	0,786	0,757-0,815	0,015	$\pm 0,029$
Цинк	0,764	0,736-0,792	0,014	$\pm 0,028$
Міоінозитол	0,713	0,666-0,760	0,024	$\pm 0,047$
Спермін	0,748	0,703-0,793	0,023	$\pm 0,045$
Саркозин	0,754	0,718-0,790	0,018	$\pm 0,036$

Підрахунок площі під ROC-кривою РСАЗ показав, що її значення дорівнювало 0,81 та коливалось в межах 0,771 – 0,849. Діаграма побудована на основі 12 порогових значень показника, а саме від 4 до 800 умовних одиниць. Інформація стосовно ефективності, надійності біомаркера подана в табл. 7.12.

Таблиця 7.12

**Дані прогностичних властивостей РСАЗ сечі
щодо визначення РПЗ у пацієнтів**

Порогове значення РСАЗ в сечі, у.о.	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.	Імовірність шансів
4	100	17	0	0,83	1,2
8	100	43	0	0,57	1,7
12	81	71	0,19	0,29	2,8
20	64	86	0,36	0,14	4,6
24	60	91	0,40	0,09	6,7
30	57	97	0,43	0,03	19,0
40	49	99	0,51	0,01	49
60	37	99	0,63	0,01	37
80	19	100	0,81	0	19,0
160	3	100	0,97	0	3,0
240	2	100	0,98	0	2,0
800	1	100	0,99	0	1,0

За даними табл. 7.12 видно як при порогових значеннях РСАЗ змінюються результати теста. Величина відношення (ймовірність шансів) свідчить у скільки разів результат був позитивним у випадках захворювання, ніж у пацієнтів без нього. При величині > 10 передбачається переконливе збільшення ймовірності (підтвердження) діагнозу, 5-10 – середнє його збільшення, 2-5 – незначне та 1-2 – мінімальне. За таких умов порогові значення РСАЗ від 30 до 80 у.о. є оптимальними по забезпеченню чутливості та специфічності в клінічній практиці.

Наступним біомаркером була **кисла фосфатаза**, ROC-діаграма якої представлена на рис. 7.9.

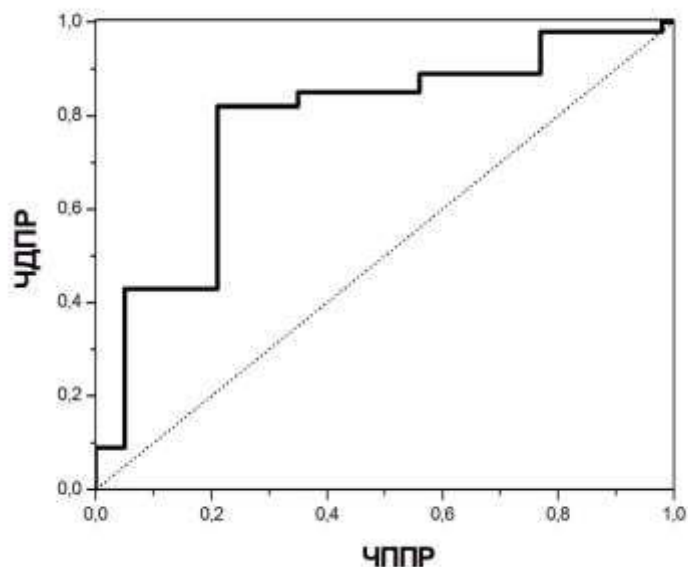


Рис. 7.9 Візуалізація прогностичної сили біомаркера сечі кислої фосфатази щодо визначення РПЗ у пацієнтів. ЧДР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Як видно, цей біомаркер також характеризується дуже високою ефективністю та прогностичною силою, оскільки площа під ROC-кривою у нього дорівнює $AUC = 0,79$, причому діапазон коливання цього значення знаходилось в межах $0,759 - 0,821$ з імовірністю в 95 % (табл. 7.13). Це дає можливість діагностувати РПЗ у пацієнтів з дуже високою точністю та з імовірністю близько 80% на тлі мізерної кількості помилково-позитивних або помилково-негативних результатів. Побудова емпіричної ROC-кривої здійснювалась з використанням 8 точок, отриманих завдяки застосуванню 8 умовних порогів в діапазоні 0 – 40 моль/л (табл. 7.13).

Таблиця 7.13

Дані прогностичних властивостей кислої фосфатази сечі щодо визначення РПЗ

Порогове значення кислої фосфатази в сечі, моль/л	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.	Імовірність шансів
40	100	2	0	0,98	1,0
30	100	23	0	0,77	1,3
20	100	46	0	0,54	1,8
15	100	67	0	0,33	3,0
10	100	82	0	0,18	5,5
5	52	98	0,48	0,02	26
1	1	100	0,99	0	1,0
0	0	100	1	0	0,0

Аналіз теоретичних параметрів ROC-кривої показав (табл. 7.10) суттєву відмінність кривих нормального розподілу обох вибірок по ширині, яка для групи здорових пацієнтів майже в 4,5 рази більша, ніж для групи хворих пацієнтів. Про що свідчить величина фактора симетрії В рівного 4,39. При цьому середні значення показника становили 20,2 та 4,5 відповідно, а різниця між ними дорівнювала 15,7 моль/л. Фактор сепарації А – 6,83 вказує на відсутність перекриття площі під кривою нормального розподілу для здорових пацієнтів стандартною кривою для хворих пацієнтів. Разом з даними чутливості та специфічності ефективності тесту (табл. 7.13), результат її оцінки за ймовірністю шансів, що розрахований на їх основі, показав середнє збільшення позитивних властивостей при значеннях тесту 10 моль/л, переконливе – при 5 моль/л та мінімальне – при 15 моль/л.

ROC-крива **цитрату** представлена на рис. 7.10. За своєю прогностичною силою біомаркер теж відноситься до групи дуже високо ефективних,

оскільки AUC у нього дорівнює 0,786 і коливається в межах 0,757 – 0,815 з імовірністю в 95%. Тобто, діагностична можливість визначення дійсно хворих на РПЗ пацієнтів відбувається з точністю вище 80% і поєднується з високою специфічністю тестування, що дає змогу точно визначити здорових пацієнтів.

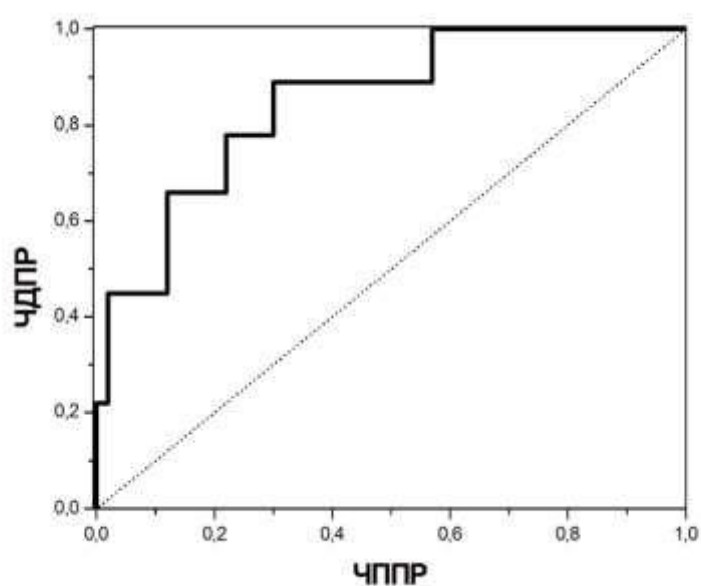


Рис. 7.10 Візуалізація прогностичної сили біомаркера сечі цитрату щодо визначення РПЗ у пацієнтів. ЧДР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Побудова ROC-кривою здійснювалась за 10 ROC-точкам (в межах 850 – 10 мМ) з точно визначеними координатами X та Y завдяки застосуванню 10 умовних порогів (табл. 7.14).

Таблиця 7.14

**Дані прогностичних властивостей цитрату сечі
щодо визначення РПЗ**

Порогове значення цитрату в сечі, мМ	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.	Імовірність шансів
850	100	5	0	0,95	1,0
700	100	31	0	0,69	1,4
500	100	38	0	0,62	1,6
250	100	49	0	0,51	2,0
140	95	81	0,05	0,19	5,0
110	82	91	0,18	0,09	9,1
80	59	95	0,41	0,05	11,8
50	27	100	0,73	0	27,0
20	18	100	0,82	0	18,0
10	6	100	0,94	0	6,0

Стандартні розподіли даних для хворих та здорових мають суттєві відмінності середньо арифметичних значень (71,7 та 404,9 мМ відповідно) та величини стандартних похибок, що відрізнялись між собою в 7,15 разів, дорівнюючи конкретно 39,4 та 281,9. При цьому фактор сепарації А досягав значення 8,46, що вказувало на достатньо мале перекриття між розподілами, яке характеризувалось факторами d' та d_a , рівними 1,18 та 1,65, відповідно (табл. 7.10). Згідно існуючої інтерпретації різних значень відношення правдоподібності чи ймовірності шансів, що розраховуються за даними чутливості та специфічності, переконливе збільшення ймовірності захворювання спостерігається при трьох величинах показника (80, 50, 20) коли вона зростає у 11,8; 27,0 та 18 рази (тобто > 10) відповідно, середнє чи

невелике та мінімальне збільшення у випадках їх знаходження в межах 5-10, 2-5, 1-2.

ROC-діаграма **цинку**, як біомаркера РПЗ, представлена на рис. 7.11.

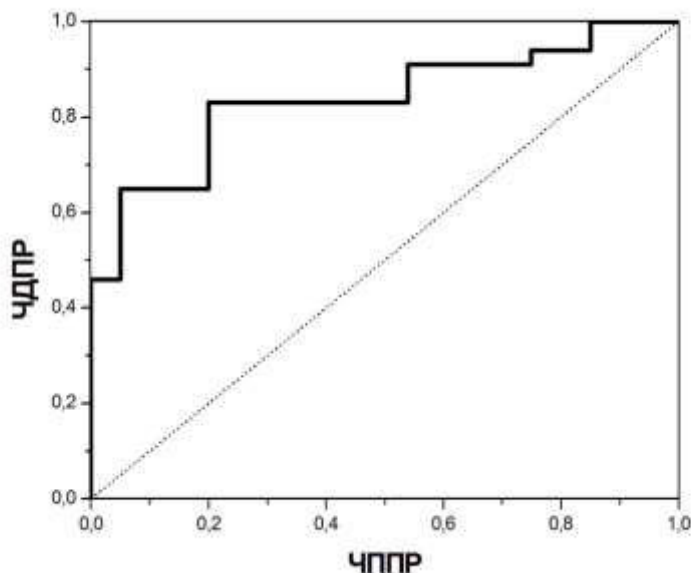


Рис. 7.11 Візуалізація прогностичної сили біомаркера сечі цинку щодо визначення РПЗ у пацієнтів. ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів, ЧППР – частка помилково позитивних результатів

Як бачимо, біомаркеру притаманна практично однакова з попереднім, висока прогностична сила (близько 80%), оскільки його AUC дорівнює 0,764 і коливається в межах 0,736 – 0,792 (табл. 7.11). Побудова ROC-кривої здійснювалась за допомогою дев'яти ROC-точок, для кожної з яких було чітко визначені значення чутливості та специфічності. При цьому використано дев'ять умовних порогів, що знаходились в діапазоні 0,2 – 22 мМ (табл. 7.15). За даними відношення правдоподібності (шанси) видно як зростає ймовірність наявності захворювання, вона більша настільки на скільки перевищує 1.

Таблиця 7.15

**Дані прогностичних властивостей цинку сечі
щодо визначення РПЗ**

Порогове значення цинку в сечі, мМ	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.	Імовірність шансів
22	100	1	0	0,99	1,0
17	100	18	0	0,82	1,2
14	100	24	0	0,76	1,3
10	100	44	0	0,56	1,8
6	100	82	0	0,18	5,5
2	81	92	0,19	0,08	10,1
1	63	100	0,37	0	63,0
0,5	44	100	0,56	0	44,0
0,2	8	100	0,92	0	8,0

AUC підрахована за допомогою методу трапецій. Порівняно зі всіма іншими біомаркерами, цинк характеризується найбільшими значеннями фактора сепарації А рівного 15,50 та фактора симетрії В рівного 9,00. Це вказує на достатньо малий рівень перетинання кривих нормального розподілу даних для здорових та хворих пацієнтів.

До того ж, два розподіли (здорові та хворі) значно відрізняються за своєю шириною, оскільки середні арифметичні величини становили 10,1 та 0,8 відповідно, а стандартні похибки в дев'ять разів. В той же час ROC-крива виявила помітну випуклість в напрямку лівого верхнього кута одиничного квадрату та помірну симетрію відносно негативної діагоналі цього ж квадрату. Через це, для цинку встановлено високе значення фактору перекриття d' , що є рівним 1,72. Одночасно, фактор диференціації d_a дорівнював 1,30 (табл. 7.10).

ROC-діаграма для міоїнозитулу представлена на рис. 7.12.

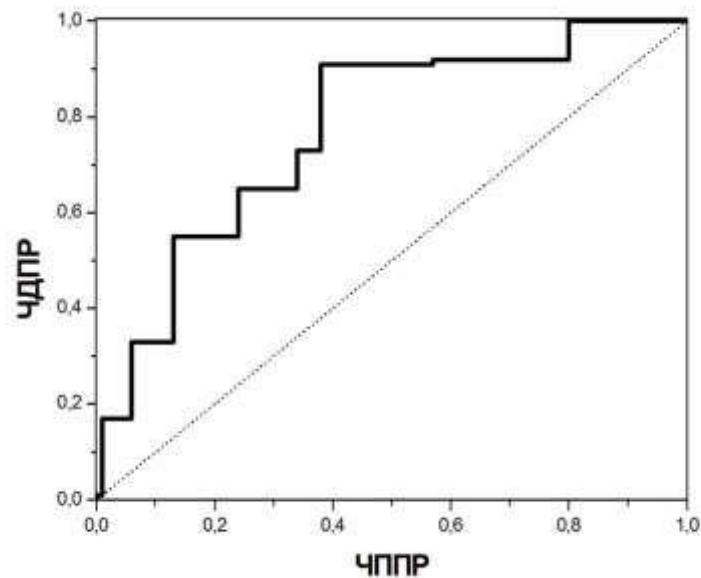


Рис. 7.12 Візуалізація прогностичної сили біомаркера сечі міоїнозитулу щодо визначення РПЗ. ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів, ЧППР – частка помилково позитивних результатів

При побудові графіка було використано вісім ROC-точок, для визначення координат яких застосовано вісім умовних порогів, що знаходились в межах 0 – 50 мМ (табл. 7. 16). В табл 7.16 подані основні показники надійності діагностичного тесту: чутливість, специфічність та похідна від них величина імовірність шансу наявності РПЗ. AUC, що була підрахована за допомогою метода трапецій, дорівнює 0,713, при цьому має довірчий інтервал при $p = 0,95$ рівний $\pm 0,047$; діапазон змін середнього значення становив 0,666 – 0,760 (табл. 7.11). Діагностична можливість відповідно чого наближалась до 80,0%.

Таблиця 7.16

**Дані прогностичних властивостей міоінозитулу сечі
щодо наявності РПЗ**

Порогове значення міоінозитулу в сечі, мМ	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.	Імовірність шансів
50	100	5	0	0,95	1,0
40	100	21	0	0,79	1,3
30	100	45	0	0,55	1,8
20	89	64	0,11	0,36	2,5
15	71	78	0,29	0,22	3,3
10	47	86	0,53	0,14	3,3
5	24	93	0,76	0,07	3,4
1	1	99	0,99	0,01	1,0
0	0	100	1	0	0,0

Стандартні криві розподілу даних лабораторного тестування здорових та хворих щодо зміни концентрації міоінозитулу в постмасажній сечі характеризувались відстанню між середніми арифметичними величинами обох розподілів рівною 16,5мМ, при цьому ширина нормального розподілу для хворих дорівнювала 6,4 мМ, а для здорових – 14,4 мМ. Через це, фактор симетрії В дорівнював 2,25. Одночасно відмічено значне перекриття площі, що окреслена стандартною кривою групи хворих, стандартною кривою здорових. В той же час, відсікання площі під стандартною кривою групи здорових стандартною кривою групи хворих виявилось незначним, що і зумовило появу фактора сепарації по своїй величині перевищуючого одиницю та рівного 2,58.

ROC-діаграма, що характеризує прогностичні властивості **сперміну** як біомаркера, представлена на рис. 7.13.

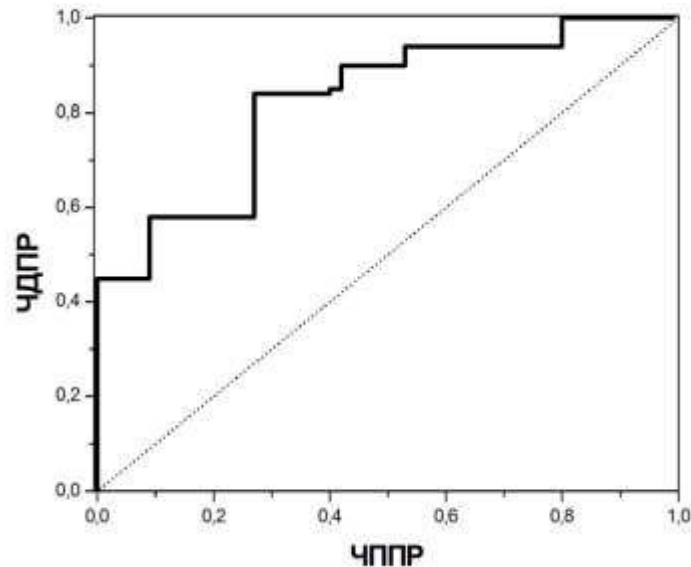


Рис. 7.13 Візуалізація прогностичної сили біомаркера сечі сперміну щодо визначення РПЗ. ЧДР – частка дійсно позитивних результатів, ЧПР – частка помилково позитивних результатів

Побудова графіка здійснювалась за участі восьми ROC-точок, точні значення специфічності та чутливості для яких були отримані шляхом застосування восьми умовних порогів, що знаходились в діапазоні 2 – 170 мМ (табл. 7.17). При значеннях специфічності 94% ROC-крива виявила швидке лінійне зростання до значення чутливості в 57 %. Надалі зростання чутливості супроводжувалось зменшенням специфічності. При досягненні її рівня в 70% чутливість була рівною 98%. Зменшення чутливості нижче 57% супроводжувалось досягненням 100% специфічності. AUC для сперміну дорівнювала 0,748, перебувала в межах 0,703 – 0,793. Діагностична можливість наближалась до 80,0% і була близькою до такої при міоїнозиту та цинку. За табл. 7.17 можна також простежити зміни зростання імовірності визначення РПЗ від порогових значень біомаркера. У скільки разів більше величина відношення правдоподібності у стільки більше шанси виявити захворювання. Середнє збільшення має місце при двох порогових величинах, незначне – при трьох і мінімальне теж при трьох.

Таблиця 7.17

**Дані прогностичних властивостей сперміну сечі
щодо визначення РПЗ**

Порогове значення сперміну в сечі, мМ	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.	Імовірність шансів
170	100	1	0	0,99	1,0
130	100	26	0	0,74	1,3
90	100	56	0	0,44	2,3
70	98	70	0,02	0,30	3,3
50	73	72	0,27	0,28	2,6
40	57	94	0,43	0,04	9,5
10	8	100	0,92	0	8,0
2	1	100	0,99	0	1,0

ROC-діаграма **саркозину** представлена на рис. 7.14.

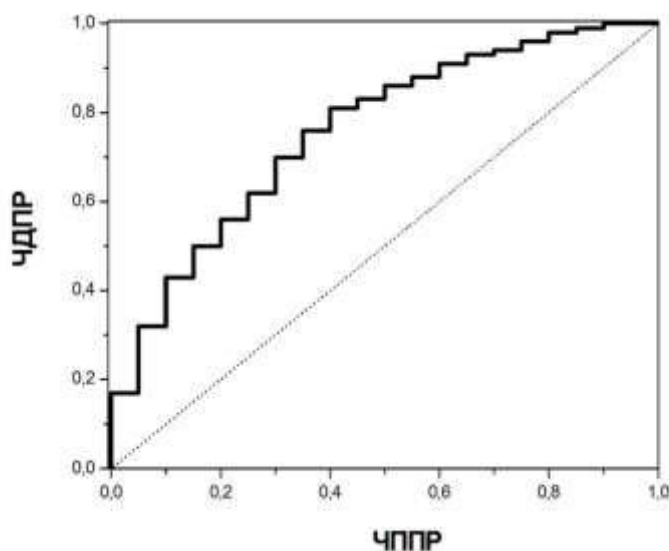


Рис.7.14 Візуалізація прогностичної сили біомаркера сечі саркозину щодо визначення РПЗ. ЧДПР – частка дійсно позитивних результатів, ЧППР – частка помилково позитивних результатів

Побудова кривої здійснювалась за допомогою восьми ROC-точок, точні координати X та Y яких було визначено за допомогою восьми умовних порогів, що за своїми значеннями перебували в межах 2 – 45 мкМ/л (табл. 7.18). AUC саркозину дорівнювала 0,754 і перебувала в межах 0,718 – 0,790, а довірчі інтервали середнього значення становили $\pm 0,036$ (табл. 7.11). Це вказувало на високу ефективність біомаркера та його значну прогностичну силу (близько до 80%). Дані аналітичних параметрів ROC-кривої саркозину подані в табл. 7.10. Середні величини для здорових і хворих становили 7,2 та 24,3 відповідно, а відстань між середніми точками стандартних кривих цих розподілів дорівнювала 17,1 мкМ/л. Ширина кривої для хворих в 2,5 рази перевищувала за цим показником стандартну криву для здорових пацієнтів. В табл. 7.18 містяться дані щодо прогностичних властивостей даного біомаркера.

Таблиця 7.18

**Дані прогностичних властивостей саркозину сечі
щодо визначення РПЗ**

Порогове значення саркозину в сечі, мкМ/л	Чутливість, %	Специфічність, %	Імовірність появи помилково негативних результатів, у.о.	Імовірність появи помилково позитивних результатів, у.о.	Імовірність шансів
2	100	24	0	0,76	1,3
6	98	50	0,02	0,50	2,0
10	88	75	0,12	0,25	3,5
15	71	95	0,28	0,05	14,2
20	61	100	0,39	0	61,0
30	37	100	0,67	0	37,0
35	25	100	0,75	0	25,0
45	1	100	0,99	0	1,0

Як видно, в табл. 7.18 крім чутливості та специфічності подані розраховані величини відношення правдоподібності або відношення імовірності (шанси), з яких чітко випливають відмінності при окремих значеннях біомаркера. У випадках > 10 збільшення імовірності вважається переконливим, в інтервалі 5-10 – середньою, 2-5 – незначною і 1-2 – мінімальною. Відповідно до чого перший варіант має відношення до чотирьох порогових величин, другий – двох величин і третій – для двох також.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження була з'ясована прогностична властивість семи речовин, що є компонентами постмасажної сечі чоловіків, а саме матричної РНК гена PCA3, ферменту кисла фосфатаза, трьохосновної карбонової кислоти – цитрату, мікроелементу – цинку, цукрового спирту – міоїнозиту, поліаміну – сперміну та трипептиду – саркозину. Водночас, в крові було проаналізовано зміну концентрації лише трьох базових речовин, а саме зПСА, вПСА та [-2]проПСА, а також додатково створених на їх основі ще трьох показників з помітними біомаркерними властивостями, а саме % вПСА, % [-2]проПСА та ІЗП. Крім того, комбінація зПСА з об'ємом передміхурової залози, котра визначається при проведенні стандартного ТРУЗД, дали ще один показник, так звану ПСАГ. Згідно вищезазначеному загалом було проаналізовано 14 показників, з них 7 отримані шляхом лабораторного аналізу постмасажної сечі, а інші сім – лабораторного аналізу крові.

За своєю ефективністю та прогностичною силою біомаркери сечі в більшості своїй значно переважали біомаркери крові, оскільки 6 із 7 з них мали AUC в межах 0,7-0,84 та відносились до категорії високоефективних біомаркерів, а один (PCA3) AUC якого становила 0,810 з верхньою межею 0,849 – дуже ефективним. Тоді як серед біомаркерів крові лише один ІЗ можна віднести до дуже високоефективних, інші чотири [-2]проПСА та % [-2]проПСА, зПСА та % ПСА за класифікацією слід вважати добрими, а решту (два) – вПСА та ПСАГ віднести до категорії з помірними властивостями.

Аналіз відмінностей між ефективністю біомаркерів дає підстави запропонувати наступну послідовність для біомаркерів сечі:

РСАЗ > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин > спермін > міоїнозитол.

Для біомаркерів крові послідовність буде такою:

ІЗП > % [-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА.

А взагалі, всі біомаркери можна розставити один за одним в залежності від їх прогностичної сили наступним чином:

ІЗ > РСАЗ > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > % [-2]проПСА > саркозин > спермін > міоїнозитол > [-2]проПСА > % вПСА > ПСАГ > зПСА > вПСА.

Висновки до розділу 7

Результати поглибленого аналітичного опрацювання даних обстеження пацієнтів для виявлення РПЗ, до якого були залучені біомаркери крові, як відомі та поширені, так і недостатньо широко використовані в клінічній практиці, за критеріями надійності, інформативності та прогностична властивість кожного із 7 діагностичних тестів дозволили обґрунтувати їх послідовний розподіл за цими ознаками наступним чином: індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА.

Результати вивчення 7 різнопланових за хімічним складом речовин в постмасажній сечі, що відносяться до біомаркерів РПЗ, доводили на основі аналізу вивчення показників їх надійності, інформативності та прогностичної властивості об'єктивізувати ранговий розподіл за вагомістю перерахованих ознак, а саме: РСАЗ > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин > спермін > міоїнозитол.

Доведено, що при зміні порогів біомаркерів можна впливати на чутливість та специфічність тесту: збільшення їх значень для зПСА, вПСА, [-2]проПСА, ІЗ в крові та РСАЗ, цинка і саркозина в постмасажній сечі зростає специфічність з одночасним зменшенням чутливості, тоді як для % вПСА в

крові та цитрату, кислої фосфатази, сперміну та міоїнозиту притаманний зворотній характер співвідношення.

Матеріали розділу опубліковані:

36. Григоренко ВН, Щербина ОВ, Сакало ВС, Соснин НД, Данилець РО. Ранняя диагностика рака предстательной железы и дифференциальная диагностика с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология*. 2011; 1(54): 74-88.
37. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Нікітаєва НВ, Гурженко АЮ. Ранняя діагностика раку передміхурової залози: математична модель калькулятора ризику. *Здоровье мужчины*. 2013; 2(45): 135-143.
38. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Тактика активного спостереження у хворих із локалізованим раком передміхурової залози: оцінка віддалених результатів. *Почки. Нирки*. 2013; 2: 7-10.

РОЗДІЛ 8

РЕЗУЛЬТАТИ ВИЗНАЧЕННЯ КРИТИЧНОЇ ПОРОГОВОЇ ВЕЛИЧИНИ БІОМАРКЕРІВ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Проведення лабораторно-клінічного обстеження пацієнтів за допомогою біомаркерів вимагає наявності чітких критеріїв критичних порогових їх величин, за допомогою яких має проводитись диференціальна діагностика.

Якщо звернутись до матеріалів попереднього розділу, де були побудовані ROC-криві для різних біомаркерів крові та сечі, то впливає, що порогове їх значення може бути задано суто теоретично, але в діапазоні величин, які окреслені при лабораторному тестуванні біоматеріалу. Через це, змінюючи поріг біомаркера, можна впливати на чутливість та специфічність тесту, а тим самим на кількість дійсно позитивних та негативних результатів, а також кількість помилково позитивних та негативних результатів аналізу. Крім того, виявилось, що збільшення порогового значення для таких біомаркерів, як зПСА, вПСА, [-2]проПСА, ІЗ в крові та РСАЗ, цинк і саркозин в сечі, супроводжувалось зростанням S_p та відповідним зменшенням S_e . В той же час для % вПСА в крові та цитрату, міоїнозиту, сперміну і кислої фосфатази в сечі, збільшення порогу біомаркера спричиняло, навпаки, зменшення специфічності та відповідне збільшення чутливості біомаркера. За таких умов, залучивши три методи, що представлені в розділі 2, нами проведено поглиблене вивчення значень величин біомаркерів з метою виявлення порогових, які б забезпечили максимальну недостатність результату.

8.1 Визначення оптимальних порогових величин біомаркерів крові для діагностики РПЗ

Представляємо послідовно відповідні результати по визначенню порогових значень, починаючи із біомаркера зПСА в крові. Кількісна

залежність між ними та чутливістю і специфічністю, а також теоретично обраної порогової величини представлена на рис. 8.1А.

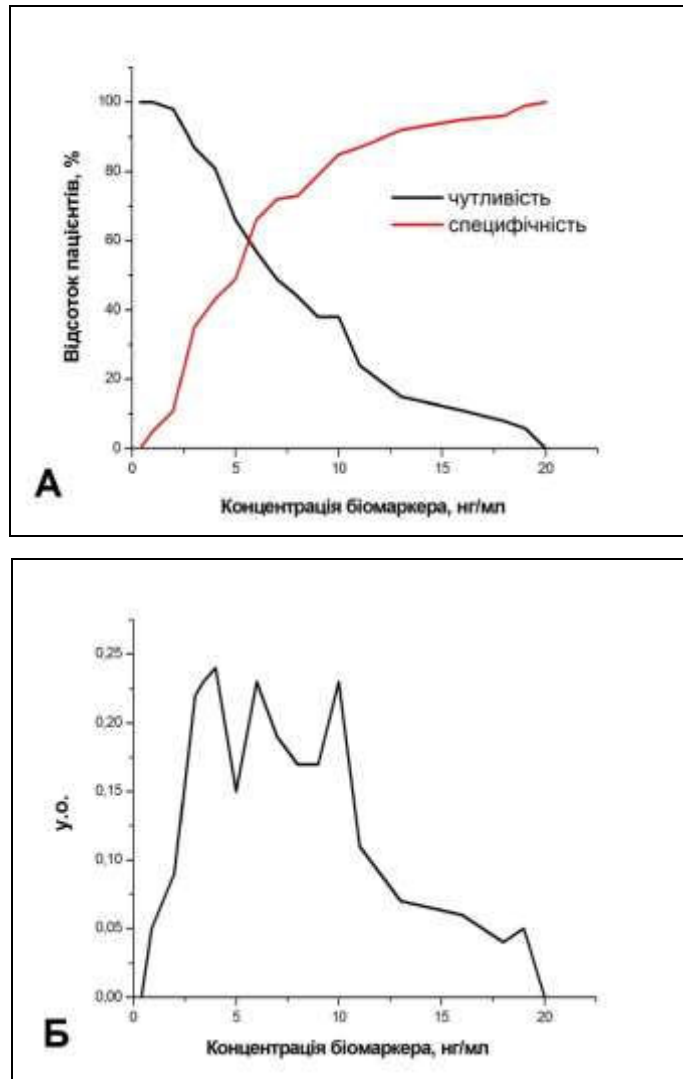


Рис. 8.1 Визначення критичної межі зПСА за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Відповідно до графіку, на рис. 8.1А. складеного за індексом Гейнера, чутливість від максимального рівня (в 100%) поступово зменшується зі збільшенням теоретичного порогу зПСА рівного 0,4 нг/мл до 0 при 20,0 нг/мл. Одночасно специфічність поступово збільшувалась від нуля до 100% відповідно до зазначеної концентрації. Перетин обох кривих відбувався при пороговому рівні зПСА в 4,7 нг/мл, коли чутливість дорівнювала специфічності і становила 61%.

За аналізом індекса Юдена даний максимум спостерігався при вмісту зПСА в крові 4,0 нг/мл, який власне слід вважати критичною межею для диференціації пацієнтів на позитивних та негативних, щодо РПЗ (рис. 8.1Б). Для вказаної критичної межі специфічність та чутливість були на рівні в 43 % та 81 %, відповідно.

Згідно третього метода, при співставленні показників зПСА хворих на РПЗ та пацієнтів без нього з відповідним розрахунком отримані наступні дані (табл. 8.1).

Для другої групи середнє значення зПСА дорівнювало 5,7 нг/мл, SD – 8,4 нг/мл. Підрахунок критичного порогового значення дав результат в 22,5 нг/мл, що значно перевищував (майже в 5 разів) інші аналогічні величини за порівнянням показників трьох методів встановлено, що найбільша діагностична точність в 60% була притаманна методу, що базувався на індексі Юдена. При цьому ІПП дорівнював 56%, ІНП – 75%. При визначенні критичної межі біомаркера за Гейнером $S_p = S_e = 61\%$, ДТМ дорівнювала 51%, а ІПП та ІНП становили відповідно 55% та 67%. За методом 3, коли порогове значення біомаркера визначали без використання ROC-аналізу, а по результатам тестування пацієнтів без РПЗ виявилось, що ДТМ дорівнювала 58%, ІПП – 70%, а ІНП – 58%. При цьому характерна поява великої кількості помилково негативних результатів, оскільки чутливість визначення онкопатології була лише на рівні 7 % (табл. 8.1в). Порівняння отриманих результатів з даними інших авторів, дозволяє порогове значення зПСА в 4 нг/мл вважати найбільш достовірним і адекватним при проведенні диференційної діагностики РПЗ.

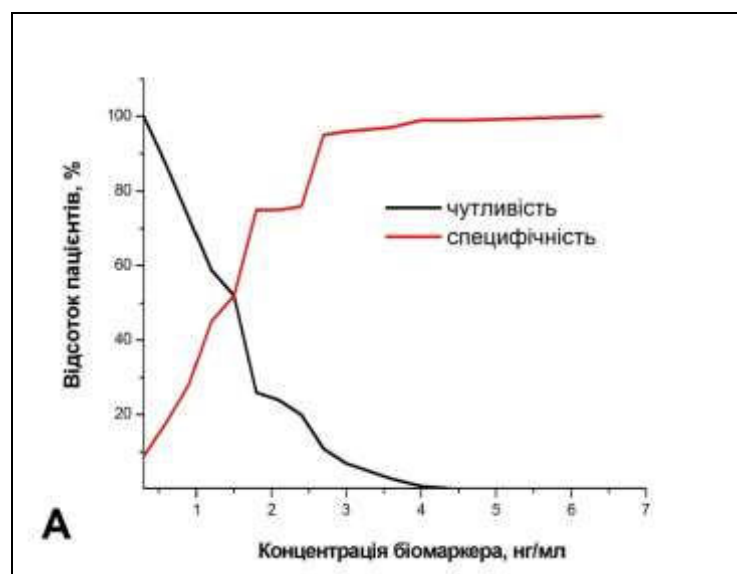
Таблиця 8.1

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою зПСА в крові та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 246 осіб, хворі на РПЗ

$n^+ = 107$, пацієнти без РПЗ $n^- = 139$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностична точність метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі зПСА за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
81	43	87	60	79	20	56	75	60
б) Визначення критичної межі зПСА за методом Гейнера при $Sp = Se$								
61	61	65	85	54	42	55	67	51
в) Визначення критичної межі зПСА при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
7	97,5	7	136	3	100	70	58	58

Подібні розрахунки були здійснені відносно **вПСА** в крові. На рис.8.2 представлені 2 графічні залежності, котрі показують зміни чутливості та специфічності, що відбуваються з його ростом. Так, зменшення чутливості починається при значеннях вПСА більших 0,3 нг/мл, при цьому на ділянці до 1,8 нг/мл воно носить лінійний характер, потім стає зворотно пропорційним на проміжку 1,8 – 4,0 нг/мл, після чого чутливість починає дорівнювати нулю і вже не змінюється. В свою чергу специфічність залишається на рівні нуля до 0,2 нг/мл вПСА в крові, а потім з ростом вмісту починає швидко лінійно збільшуватись, досягаючи 75% при 1,8 нг/мл. Після цього змін майже не спостерігається зі збільшенням величин вПСА. Однак, на ділянці 2,4 – 2,7 нг/мл вона підстрибує до 85%, після чого помітно уповільнюється; 100% величина досягає при значеннях $\geq 6,4$ нг/мл. Описані зміни обох показників зумовили коливання індексу Юдена в вищокресленому діапазоні значень вПСА таким чином, що на графіку (рис. 8.2Б) можна виявити появу трьох піків, перший – при 0,3 нг/мл, другий (найвищий) – при 1 нг/мл та третій – при 2,7 нг/мл. Найбільшого свого значення 0,13 індекс Юдена досягнув при вПСА 1,0 нг/мл, при цьому специфічність та чутливість дорівнювали 41 % та 72 %, відповідно. За критичної межі вПСА в 1,0 нг/мл ІПП дорівнював 48 %, а ІНП – 66 %.



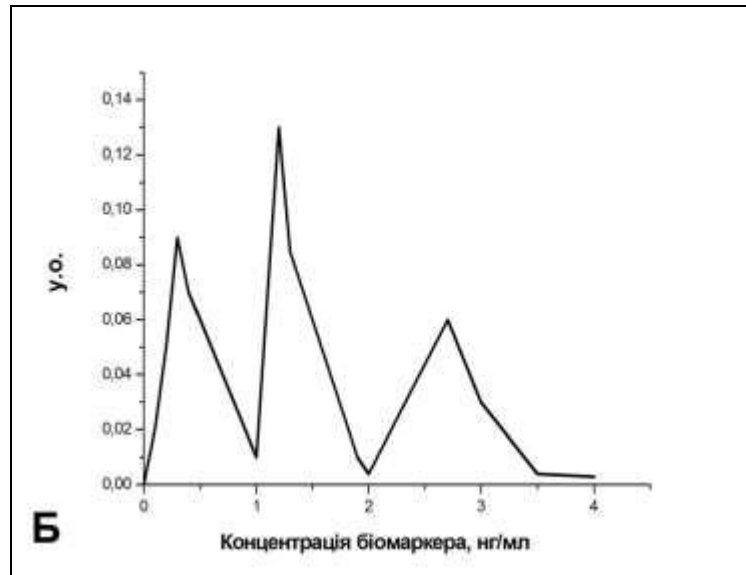


Рис. 8.2 Визначення критичної межі вПСА за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Одночасно ДТМ складала 54 %. В разі визначення критичної межі вПСА за методом Гейнера при еквівалентності значень чутливості та специфічності, вона становила 1,5 нг/мл, при цьому ІПП та ІНП дорівнювали відповідно, 48 % та 61 %, а ДТМ – 54 % (табл. 8.2)

При застосуванні третього методу, критична межа вПСА виявилась рівною в 3,9 нг/мл, при цьому ІПП дещо збільшився до 50%, а ІНП, навпаки зменшився до 57%, порівняно з попередніми методами. Не зважаючи на це, ДТМ за методом 3 досягла 57% (табл. 8.2). Середнє значення вПСА в випадках РПЗ(+) дорівнювало 1,7 нг/мл, а для РПЗ(–) пацієнтів – 1,6 нг/мл, при $SD_{зд}$ – 1,2 нг/мл та $SD_{хв}$ – 1,1 нг/мл. Наведений на рисунку графічний розподіл даних для обох груп пацієнтів дає змогу візуально уявити як саме змінюється співвідношення вірних та помилкових результатів в залежності від величини критичної межі біомаркера.

Таблиця 8.2

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою вПСА в крові та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 246 осіб, хворі на РПЗ n⁺ = 107, пацієнти без РПЗ n⁻ = 139)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі вПСА за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
72	41	77	57	82	30	48	66	54
б) Визначення критичної межі вПСА за методом Гейнера при $Sp = Se$								
53	53	57	77	62	50	48	61	54
в) Визначення критичної межі вПСА при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
2,5	97,5	3	136	3	104	50	57	57

Подальшому вивченню підлягав біомаркер **% вПСА** в крові. На рис. 8.3А графічно представлено залежність чутливості та специфічності від його значень. Їх збільшенням до 9% специфічність спочатку залишається незмінно на рівні 100%, а згодом починає лінійно зменшуватись до 37 відсотків % вПСА, після чого суттєво уповільнюється. В результаті нульове значення досягається при величині показника – 67%. Чутливість при цьому значення % вПСА є максимальною (100%). Незмінною вона перебуває на ділянці до 37% величини % вПСА включно, надалі лінійно зменшувалась до нуля при 5 відсотках % вПСА.

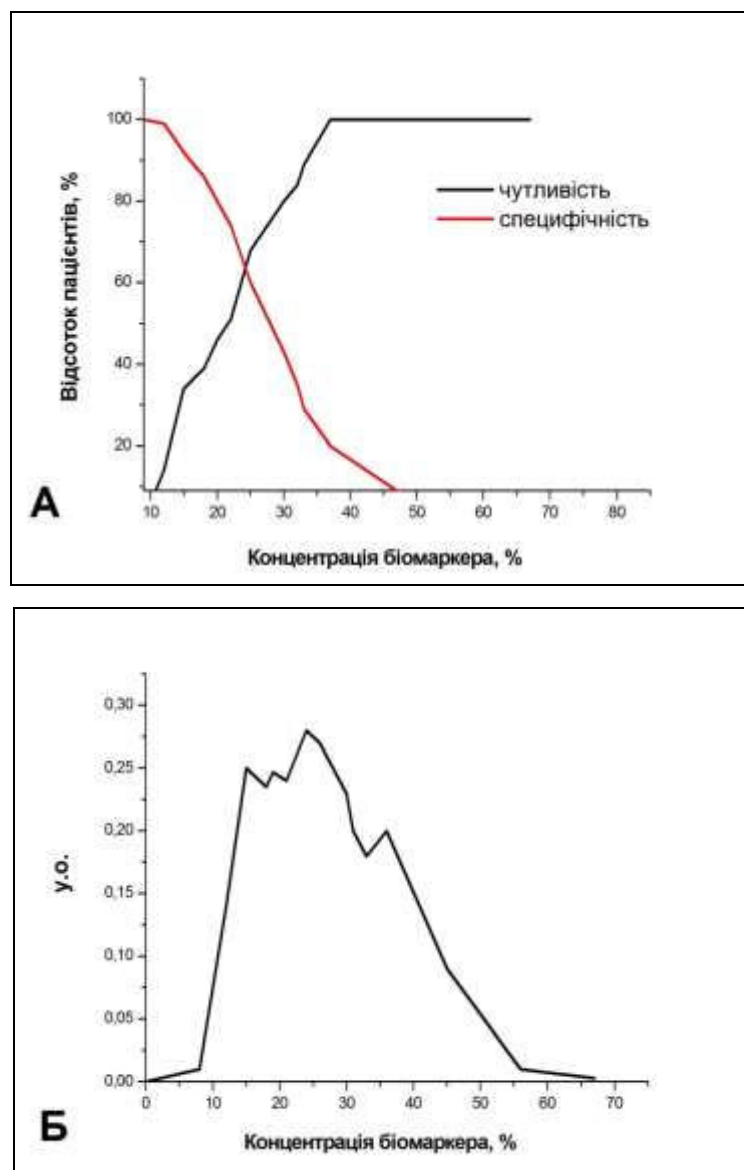


Рис. 8.3 Визначення критичної межі % вПСА за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Перетин кривих специфічності та чутливості відбувається при % вПСА рівному 23%. Тоді як критична межа біомаркера, за індексом Юдена, становила 25%, саме при цьому значенні індекс досяг свого піку рівного 0,28 (рис. 8.3 Б). Проаналізовано сумарний розподіл даних % вПСА для хворих на РПЗ та без нього. Для другої групи пацієнтів середнє значення % вПСА дорівнювало 31,3%, а середня похибка – 11,7 %. Тому критична межа даного біомаркера за методом Гейнера становила 54,5%. В подальшому визначено (табл. 8.3), що застосування критичної межі % вПСА рівної 25% зумовлює появу ІПП в 57%, ІНП – 71%, ДТМ – 63%. Одночасно специфічність дорівнювала 60%, а чутливість 68%. Для критичної межі % вПСА в 23% – ІПП – 55%, ІНП – 68%, ДТМ – 62%. Тоді як у разі критичної межі в 54,5 відсотків % вПСА ІПП став рівним 86%, ІНП – 60%, ДТМ – 63%. Візуально представити співвідношення вірних та помилкових результатів при різних критичних межах біомаркера можна з даних табл. 8.3.

Далі в подібному аспекті представляємо біомаркер **[-2]проПСА** в крові. На рис. 8.4А наведена графічна залежність зміни чутливості та специфічності при зростанні величини [-2]проПСА. Як видно, крива чутливості має два плеча, перше з яких знаходиться на ділянці малих значень – 5-10 пг/мл, а друге в діапазоні 25-40 пг/мл. Зменшення чутливості з ростом [-2]проПСА відбувається спочатку повільно (на ділянці 0–8 пг/мл), потім прискорюється (8 – 10 пг/мл), набуває максимальної швидкості при 10-20 пг/мл і стає мінімальним на ділянці 30 – 40 пг/мл. Подальше збільшення [-2]проПСА зумовлювало плавне наближення кривої до свого мінімального значення. Крива специфічності спочатку прямувала по осі абсцис та при 4 пг/мл досягала значення 1%, потім швидко підіймалася вгору і досягала 63% при [-2]проПСА 20 пг/мл. Після цього швидкість зміни дещо уповільнювалась до мінімальної при 35 пг/мл, а на ділянці 50 – 80 пг/мл взагалі рівною нулю, оскільки в цьому діапазоні ставала максимальною (100%).

Таблиця 8.3

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою % вПСА в крові та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 246 осіб, хворі на РПЗ

$n^+ = 107$, пацієнти без РПЗ $n^- = 139$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі % вПСА за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
68	60	73	83	56	34	57	71	63
б) Визначення критичної межі % вПСА за методом Гейнера при $Sp = Se$								
62	62	66	86	53	41	55	68	62
в) Визначення критичної межі % вПСА при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{cp} + 2SD$)								
17	97,5	18	136	3	89	86	60	63

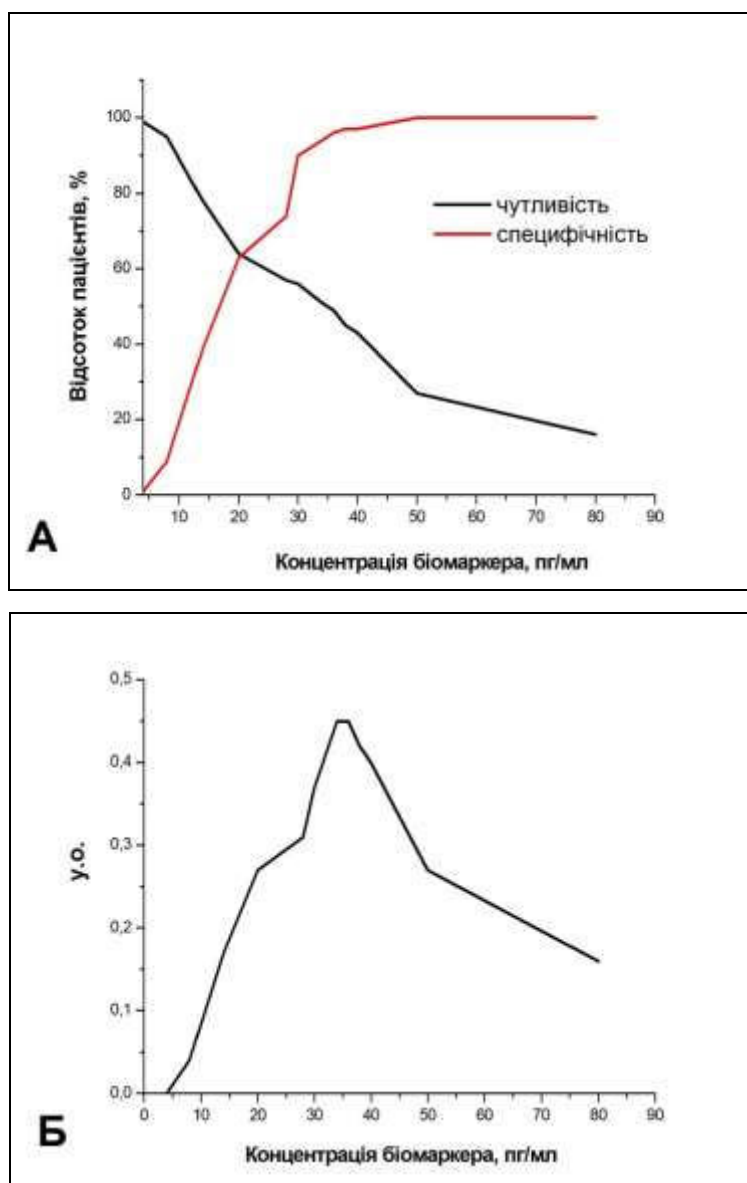


Рис. 8.4 Визначення критичної межі [-2]проПСА за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Перетин кривих специфічності та чутливості відбувався при значення [-2]проПСА 20 пг/мл, що, за методом Гейнера, становило критичну межу біомаркера. Підрахунок її за індексом Юдена дав величину 30 пг/мл, тобто в 1,5 рази більшу. Графічне зображення залежності індексу Юдена від величини [-2]проПСА представлено на рис. 8.4Б і являє собою куполоподібну криву з максимальним рівнем 0,46 при 30 пг/мл, мінімальним, нульовим, при 4 пг/мл. Середнє значення для розподілу вибірки даних [-2]проПСА в групі пацієнтів без РПЗ дорівнювало 19,8 пг/мл із середньою

похибкою 10,5. В результаті критична межа біомаркера за методом Гейнера виявилась рівною 40,8 пг/мл.

З табл. 8.4 випливає, що при критичній межі, за індексом Юдена, ІПП та ІНП становили 83% та 60%, відповідно, ДТМ – 74%, чутливість та специфічність – 56 % та 90% відповідно. При критичній межі біомаркера в 20 пг/мл, яка спостерігалася при $S_p = S_c = 64\%$, ІПП був 61%, ІНП – 67%, ДТМ – 64%. Досягнення специфічності за методом 3 на рівні 97,5% було при чутливості – 40%, ІПП та ІНП – 93% та 65%, відповідно, ДТМ – 71%.

Що стосується % [-2]проПСА біомаркера, то особливості його діагностичної можливості проілюстровані на рис. 8.5.

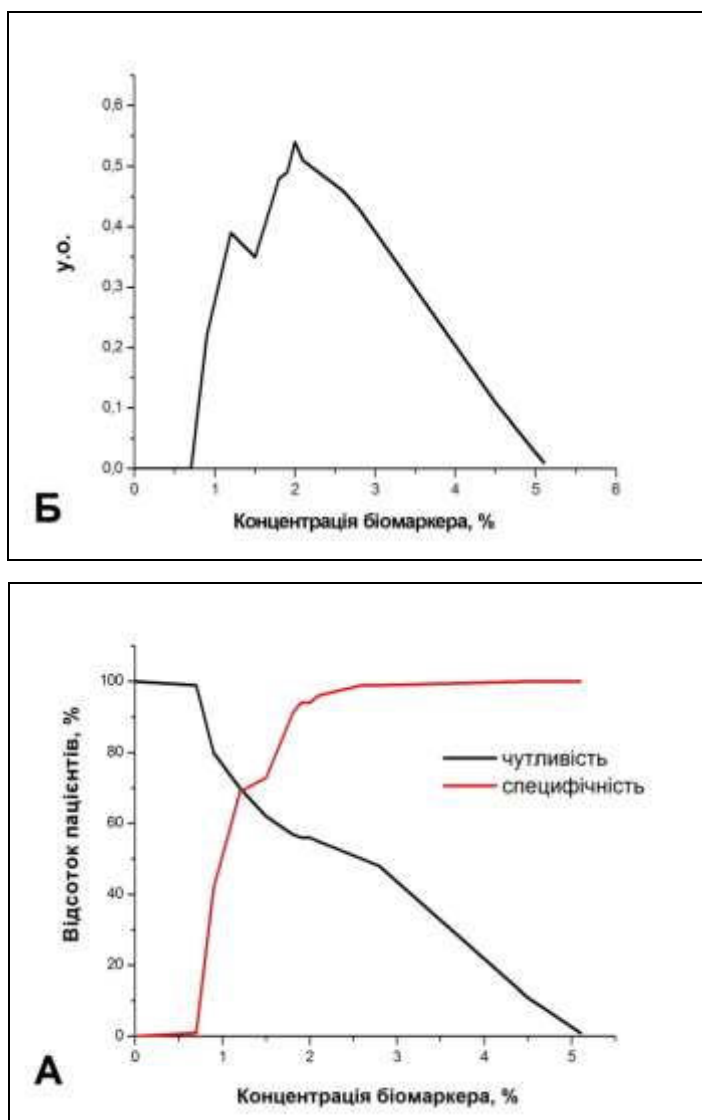


Рис. 8.5 Визначення критичної межі % [-2]проПСА за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Таблиця 8.4

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою біомаркера [-2]проПСА в крові та застосування його критичної межі (загальна кількість пацієнтів N = 214 осіб, хворі на РПЗ

$n^+ = 99$, пацієнти без РПЗ $n^- = 115$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі [-2]проПСА за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
56	90	55	104	11	44	83	60	74
б) Визначення критичної межі [-2]проПСА за методом Гейнера при $Sp = Se$								
64	64	63	74	41	36	61	67	64
в) Визначення критичної межі [-2]проПСА при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
40	97,5	40	112	3	59	93	65	71

Так, крива специфічності тесту розпочинається від нульової позначки осі абсцис, потім певний час просувається по ній, досягаючи 1% при його значенні 0,7%. Після чого крива різко здіймається вгору. Однак при значенні % [-2]проПСА в 1,2%, коли показник специфічності становив 69%, нахил кривої майже вдвічі зменшується. Через це, показник специфічності в 97% досягається при % [-2]проПСА рівному 2,1%. В цій точці нахил знову суттєво зменшується і в подальшому спостерігається повільне прямування кривої до максимального значення специфічності (в 100%), що досягається при значенні біомаркера – 4,5%. Надалі специфічність вже не змінюється і крива просувається паралельно осі абсцис. На відміну від специфічності, чутливість біомаркера зі зростанням його значень зменшувалась. Із-за цього її крива на ділянці від нуля до 0,7% проявила плече, після чого почала різко прямувати вниз. При досягненні 1,2%, кут нахилу кривої по осі абсцис значно зменшується, що проявилось уповільненням швидкості зміни чутливості і на ділянці від 1,5% до 4,5% стала меншою на 51%. На завершальному етапі крива чутливості спочатку досягала показника в 1% при значення % [-2]проПСА в 5,1%, а потім знизилась на нульовий рівень і співпала з віссю абсцис. Перетин кривих чутливості та специфічності відбувся при значення % [-2]проПСА в 1,2%, коли $S_e = S_p = 69\%$ (рис. 8.5 А). Саме 1,2 % є критичною межею біомаркера для проведення диференційної діагностики РПЗ за умови її визначення за методом Гейнера.

В той же час аналіз кривої індекса Юдена (рис. 8.5 Б) встановив появу двох піків: першого з індексом 0,39 при значення % [-2]проПСА в 1,2%, другого – 0,52 та 2,5% відповідно. З огляду на це, значення % [-2]проПСА в 2,5 % прийнято як критична межа цього біомаркера за методом 2.

У вибірках даних % [-2]проПСА, що отримані у хворих на РПЗ та без РПЗ, середнє значення показника для останніх дорівнювало 1,2%, при стандартній похибці 0,4%. Підрахунок критичної межі біомаркера за методом 3 встановив його рівним 2,1%.

Подальший аналіз прогностичних властивостей біомаркера з критичною межею в 2,5% виявив, що в цьому випадку чутливість складає 53%, специфічність 99%, ІПП – 98%, ІНП – 71%, ДТМ – 78% (табл. 8.5а). При критичній межі % [-2]проПСА рівної 1,2%: ІПП – 65%, ІНП – 72%, ДТМ – 69% (табл. 8.5б). У випадку критичної межі – 2,1%: ІПП – 95%, ІНП – 71%, ДТМ – 78% (табл. 8.5в).

Наступним біомаркером РПЗ, що підлягав подібному вивченню став ПСАГ крові. Крива залежності чутливості від значень ПСАГ представлена на рис. 8.6А.

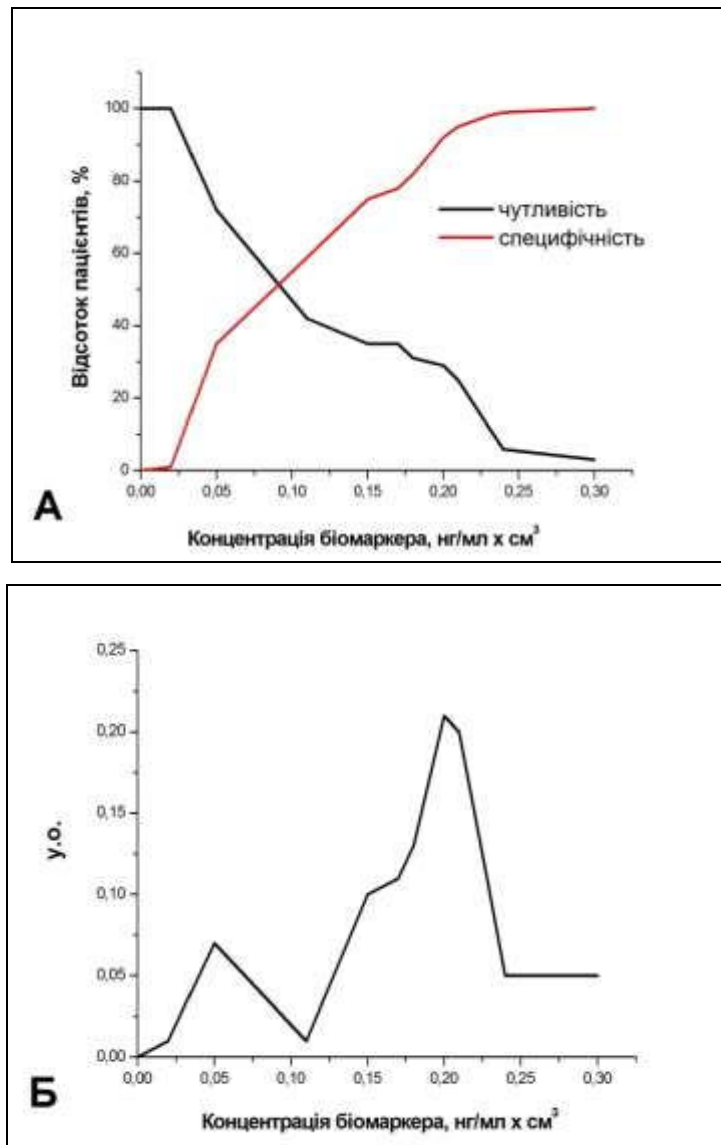


Рис. 8.6 Визначення критичної межі ПСАГ за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Таблиця 8.5

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою % [-2]проПСА в крові та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів

N = 214 осіб, хворі на РПЗ $n^+ = 99$, пацієнти без РПЗ $n^- = 115$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі % [-2]проПСА за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
53	99	52	114	1	47	98	71	78
б) Визначення критичної межі % [-2]проПСА за методом Гейнера при $Sp = Se$								
69	69	68	79	36	31	65	72	69
в) Визначення критичної межі % [-2]проПСА при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
55	97,5	54	112	3	45	95	71	78

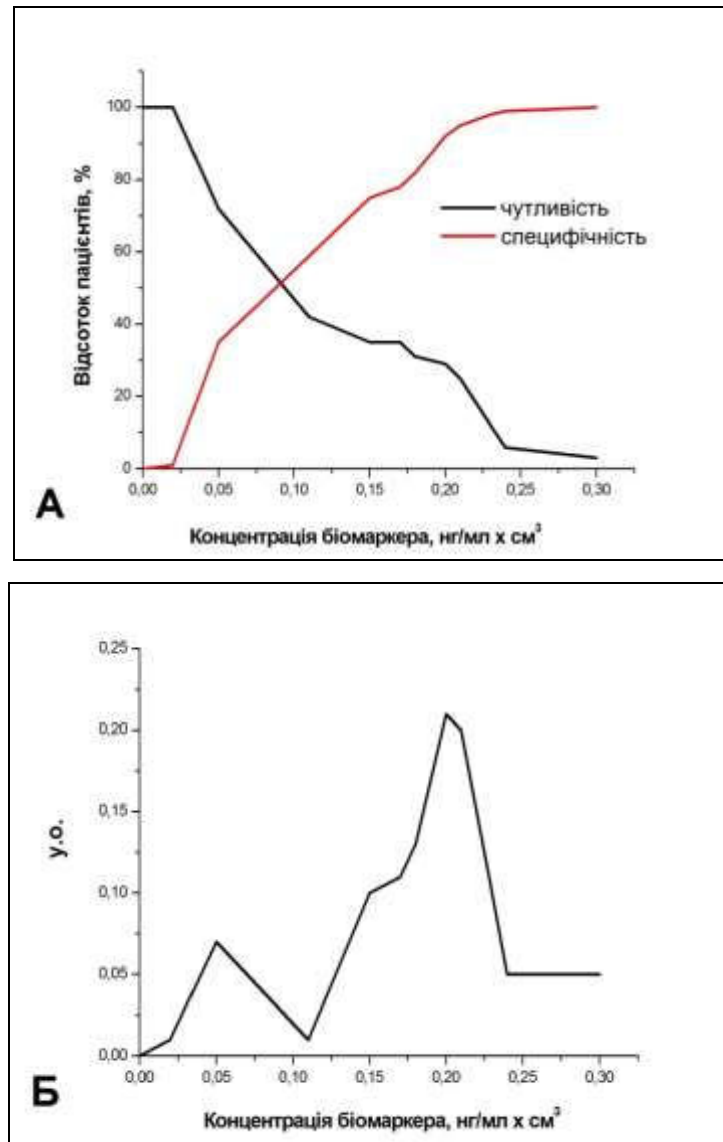


Рис. 8.6 Визначення критичної межі ПСАГ за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Вона починається з невеликого плеча при величині $0,11 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$ – опускається, що вказує на уповільнення чутливості зі зміною величини ПСАГ, при $0,2 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$ знову спостерігається швидке падіння чутливості (на 23 одиниці), тобто до рівня 6% при $0,24 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$. Надалі спостерігалось повільне прямування кривої до нуля зі збільшенням ПСАГ. Водночас специфічність зі збільшенням ПСАГ швидко підіймається вгору на ділянці $0 - 0,2 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$, після невеликої затримки, крива закінчувалась явно вираженим плечем. При значенні $0,3 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$ досягається

максимальна специфічність (100%), що в подальшому, при збільшенні ПСАГ залишалась на цьому рівні.

Перетин кривих чутливості та специфічності відбувся при $S_p = S_e = 51\%$ при значення ПСАГ $0,09 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$. Воно стало критичною межею за Гейнером. Разом з тим, за індексом Юдена графік представляє двопікову криву, менший з яких на рівні $0,05 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$, великий – $0,2 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$. Саме останнє значення і є критичною межею біомаркера (рис. 8.6Б).

Загальний точковий розподіл даних серед пацієнтів без РПЗ та хворих на РПЗ виявив середнє їх значення $0,11 \pm 0,06 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$. В результаті підрахунку критична межа біомаркера дорівнювала $0,24 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$.

Дані прогностичних властивостей біомаркера ПСАГ при трьох різних значеннях його критичної межі наведено в табл. 8.6. Як бачимо, при величині в $0,2 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$ ІПП та ІНП дорівнювали 73% та 64% відповідно, чутливість при цьому була – 29%, специфічність – 92%, ДТМ – 65 %. У разі критичної межі ПСАГ в $0,09 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$: ІПП – 43%, ІНП – 58%, ДТМ – 51%. У випадках із значенням її $0,24 \text{ нг/мл} \times \text{см}^3$: ІПП – 71%, ІНП – 59%, ДТМ – 59%, при чутливості 7%, специфічності – 97,5%.

Індекс здоров'я передміхурової залози (ІЗ) останній, сьомий, біомаркер, що розрахований на основі інтеграції трьох: [-2]проПСА, вПСА та зПСА; в результаті чого й представляє підвищений інтерес. На рис. 8.7А містяться дві криві, що відбивають зміни чутливості та специфічності в залежності від величин ІЗ. Так, крива специфічності починає підійматися вгору від значення 7 у.о., зростає лінійно пропорційно до 32 у.о., після чого спостерігається майже вдвічі зменшення кута нахилу кривої відносно осі абсцис, в результаті чого швидкість зміни специфічності гальмується. Крива досягає 100% специфічності при $ІЗ = 60 \text{ у.о.}$ і залишається на цьому рівні.

Таблиця 8.6

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою ПСАГ в крові та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 158 осіб, хворі на РПЗ $n^+ = 67$, пацієнти без РПЗ $n^- = 91$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі ПСАГ за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
29	92	19	84	7	48	73	64	65
б) Визначення критичної межі ПСАГ за методом Гейнера при $Sp = Se$								
51	51	34	46	45	33	43	58	51
в) Визначення критичної межі ПСАГ при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
7	97,5	5	89	2	62	71	59	59

В свою чергу, крива чутливості на ділянці 0 – 20 у.о. має свій максимальний рівень і проходить паралельно осі абсцис. Надалі поступове її зменшення відбувається лінійно пропорційно до збільшення ІЗ до 90 у.о. В цій ділянці, що відповідає $S_e = 13$, крива зменшує свій кут нахилу до осі абсцис і через це уповільнює швидкість зміни специфічності. В результаті свого мінімального значення рівного нулю крива досягає при $IЗ = 131$ у.о.

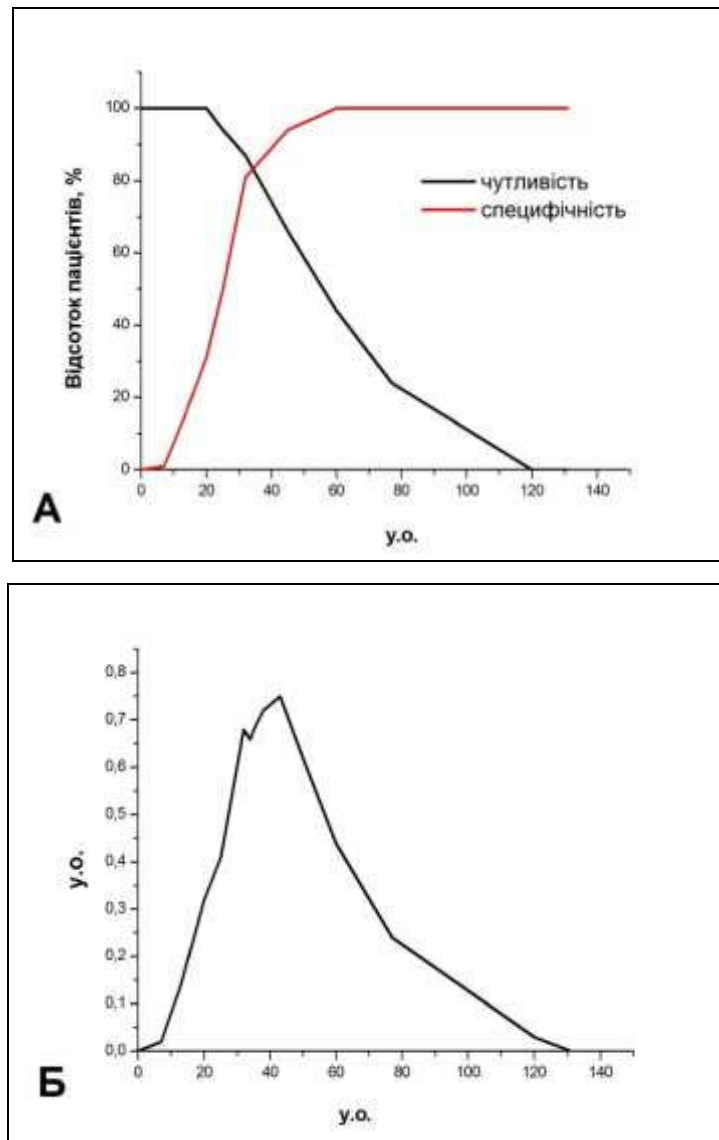


Рис. 8.7 Визначення критичної межі індексу здоров'я передміхурової залози (ІЗ) за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Ю)

Перетин кривих чутливості та специфічності відбувається при $S_e = S_p = 84\%$ та ІЗ рівному 33 у.о., що і є критичною межею цього біомаркера за методом Гейнера. Згідно індекса Юдена межа біомаркера виявилась у 43 у.о..

Адже крива в даному випадку показала наявність одного головного максимуму для індекса рівного 0,69 та ІЗ = 43 у.о.

Критична межа ІЗ за методом 3 виявилася рівною 47,8 у.о., оскільки середнє значення ІЗ для вибірки даних серед пацієнтів без РПЗ та хворих на РПЗ виявилось рівним 25,3 при стандартній похибці 11,0.

Аналіз прогностичних властивостей біомаркера за трьома різними значеннями його критичної межі встановив, що при межі в 43 у.о. ІПП дорівнював 89%, ІНП – 78%, ДТМ – 82%, чутливість і специфічність – 69% та 93% відповідно. При застосуванні критичної межі біомаркера ІЗ в 33 у.о. встановила наявність ІПП виявився рівним 82%, ІНП – 86%, ДТМ – 84%. При застосуванні критичної межі ІЗ в 47,8 у.о.: ІПП становив – 95%, ІНП – 71%, ДТМ – 78%, специфічність – 97,5% чутливість – 55% (табл. 8.7).

8.2 Визначення оптимальних порогових величин біомаркерів постмасажної сечі для діагностики РПЗ

В цьому підрозділі подаємо результати порогових величин біомаркерів в постмасажній сечі в порівняльному аспекті, проведеного згідно методології, якої дотримувались при дослідженні біомаркерів крові. Послідовність викладення матеріалу розпочинаємо з **РСАЗ**. На рис. 8.8А графічно представлена залежність змін специфічності та чутливості від значень біомаркера РСАЗ.

Таблиця 8.7

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою індексу здоров'я передміхурової залози в крові та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 214 осіб, хворі на РПЗ $n^+ = 99$, пацієнти без РПЗ $n^- = 115$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі ІЗ за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
69	93	68	107	8	31	89	78	82
б) Визначення критичної межі ІЗ за методом Гейнера при $Sp = Se$								
84	84	83	97	18	16	82	86	84
в) Визначення критичної межі ІЗ при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{cp} + 2SD$)								
55	97,5	54	112	3	45	95	71	78

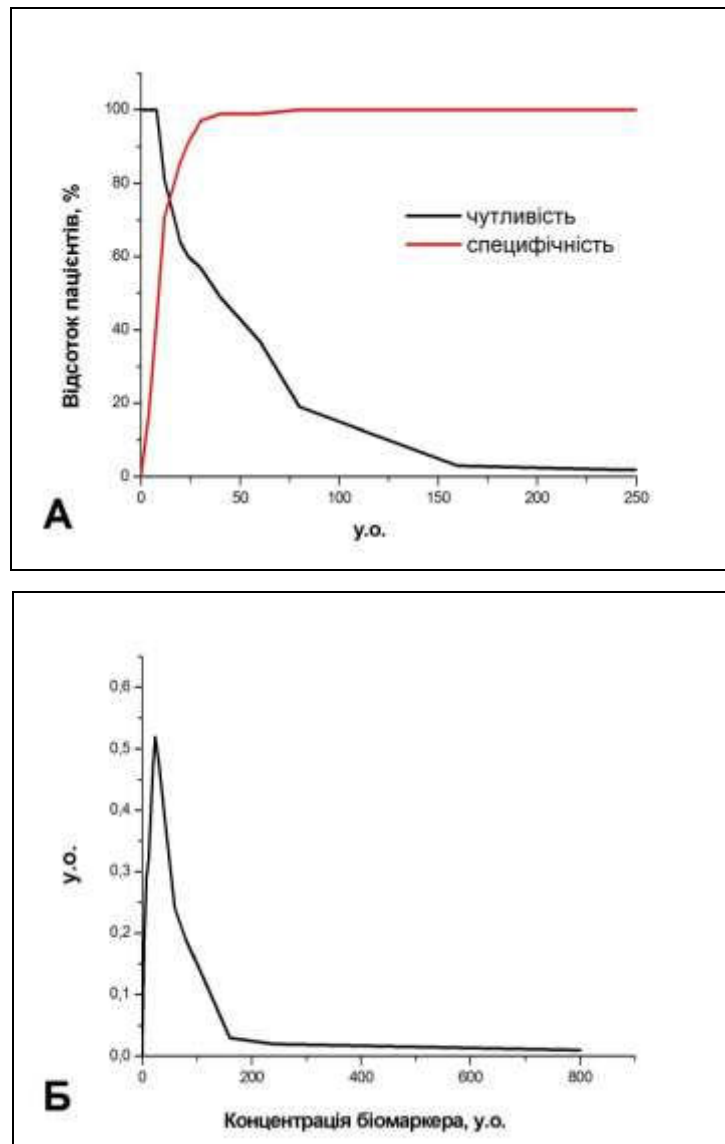


Рис. 8.8 Визначення критичної межі РСА3 в постмасажній сечі за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Як бачимо, крива специфічності розпочинається від самого початку осі абсцис, швидко здіймається вгору, але в точці, що відповідає 12 у.о., зменшує кут нахилу з уповільненням швидкості з ростом величини біомаркеру. При значення РСА3 рівному 80 у.о. крива досягає свого максимуму (100%) і залишається на цьому рівні. На відміну, крива чутливості при малих значеннях РСА3 на ділянці 0 – 8 у.о., досягає максимального свого значення (100%), а потім починає різко йти вниз до точки з координатами 20 у.о., при якій становить 64%. Після цього відбувається значне збільшення кута нахилу кривої до осі ординат, швидкість зміни чутливості уповільнюється

одночасно із збільшенням величини РСА3. В результаті крива досягає свого нульового значення при величинах РСА3 більших за 800 у.о. Обидві криві перетинаються в точці з абсцисою в 14 у.о., при цьому $S_e = S_p = 78\%$. Таким чином, показник 14 у.о. РСА3 є критичною межею біомаркера РСА3 за методом Гейнера (рис. 8.8А). Згідно індекса Юдена (рис. 8.8 Б) критична межа біомаркера має дорівнювати 33 у.о.. Адже ця величина відповідає піковому підйому куполоподібної кривої, при якому індекс Юдена дорівнює 0,56. В той же час, обчислення критичної межі РСА3 за методом 3 дало значення РСА3 рівне 29,9 у.о., оскільки середнє значення даних, що представляють їх розподіл для пацієнтів без РПЗ, був рівним 11,9 у.о., при стандартній похибці 9,0 у.о.

При критичній межі РСА3 в 33,4 у.о. ІПП становить 98%, ІНП – 73%, ДТМ – 80% (табл. 8.8а). При критичній межі біомаркера 14 у.о. мало місце зменшення ІПП до 75%, при збільшенні ІНП до 82%, ДТМ також зменшився до 78% (табл. 8.8б). За умов критичної межі РСА3 29,9 у.о. спостерігалось збільшення ІПП до 95%, при найменшому ІНП рівному 72%, а величина ДТМ була такою ж, як у попередньому випадку (78%). В таких випадках специфічність дорівнювала 97,5% чутливість – 56%.

Далі представляємо результати аналізу отриманих даних по **цитрату**, як біомаркеру РПЗ. На рис. 8.9 А демонструються зміни чутливості та специфічності зі зростанням його величини. Крива чутливості починається від нульової точки перетину координатних осей X і Y та зростає із збільшенням значення показника, при досягненні його 140 мМ, чутливість становила 95%. При подальшому його збільшенні кут нахилу кривої до осі абсцис помітно зменшується і швидкості зростання чутливості гальмується. Максимального значення (100%) крива чутливості досягала при концентрації цитрату в постмасажній сечі – 250 мМ та при подальшому зростанні величин біомаркера залишалась незмінною, а тому крива, що її описувала, на цій ділянці графіка проходила паралельно осі X.

Таблиця 8.8

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою РСАЗ в сечі та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 210 осіб, хворі на РПЗ n^+ = 97, пацієнти без РПЗ n^- = 113)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі РСАЗ за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
57	99	55	112	1	42	98	73	80
б) Визначення критичної межі РСАЗ за методом Гейнера при $Sp = Se$								
78	78	76	88	25	19	75	82	78
в) Визначення критичної межі РСАЗ при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
56	97,5	54	110	3	43	95	72	78

Специфічність цитрату, на відміну від його чутливості, залишалась максимальною (100%), а незмінною в діапазоні 0 – 50 мМ. Подальше зростання до 250 мМ зумовило майже лінійне її зменшення до 49% і надалі вона продовжувала зменшуватись по мірі збільшення значень цитрату. В результаті специфічність досягла 31% при його концентрації цитрату 700 мМ та дорівнювала 5% при 850 мМ цитрату.

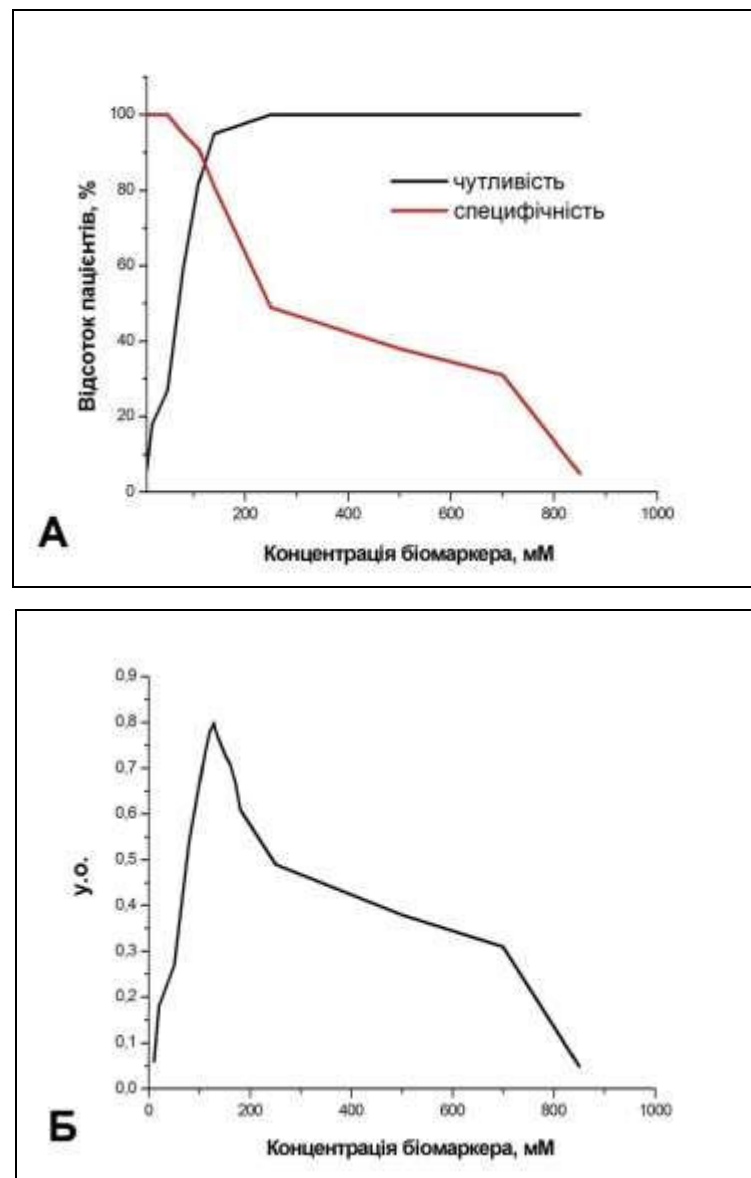


Рис. 8.9 Визначення критичної межі цитрату в постмасажній сечі за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Перетин кривих специфічності та чутливості цитрату відбувся при $S_e = S_p = 89\%$ та значенні біомаркера 120 мМ, що й визначало його, як критичну межу за методом Гейнера. Підрахунок індекса Юдена із графіком його залежності від концентрації цитрату (рис. 8.9 Б) засвідчили наявність піку із координатами $Y = 0,80$, X (концентрація цитрату) = 128 мМ. Таким чином, зазначену величину слід вважати критичною межею біомаркера. За методом 3 значення критичної межі біомаркера дорівнювало 968,9 мМ. Такий результат отриманий на підставі того, що середнє арифметичне вибірки даних по цитрату для пацієнтів без РПЗ дорівнювало 404,9 мМ, при стандартній похибці – 281,9 мМ.

Аналіз прогностичних властивостей даного біомаркера при застосуванні критичної межі в 128 мМ виявив ІПП і ІНП рівних 84% та 95%, відповідно, ДТМ – 90% при чутливості та специфічності рівним 94% та 81%, відповідно (табл. 8.9а). Критична межа біомаркера в 120 мМ призводить до збільшення ІПП до 86% та зменшення ІНП до 91% і ДТМ до 89% (табл. 8.9б).

При критичній межі цитрату в 968,9 мМ ІПП продовжував своє зростання і досяг 90%, тоді як ІНП різко знизився до 66%. До того ж, ДТМ також виявилась достатньо невисокою і дорівнювала 70% при чутливості та специфічності 32% та 97,5%, відповідно.

Таким чином, якщо в першому випадку (концентрація цитрату = 120 мМ) отримано 183 вірних результатів і лише 21 помилкових, то у другому (концентрація цитрату = 128 мМ) – 181 та 23 відповідно. В третьому випадку тенденція до появи невірних результатів діагностики РПЗ посилилась. Так, у 62 пацієнтів діагноз був поставлений невірно, а 142 – вірно.

Таблиця 8.9

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою цитрату в сечі та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 204 осіб, хворі на РПЗ

$n^+ = 87$, пацієнти без РПЗ $n^- = 117$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі цитрату за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
94	86	82	101	16	5	84	95	90
б) Визначення критичної межі цитрату за методом Гейнера при $Sp = Se$								
89	89	77	104	13	10	86	91	89
в) Визначення критичної межі цитрату при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
32	97,5	28	114	3	59	90	66	70

Аналогічні дані стосовно біомаркера **цинку** виглядають наступним чином. При аналізі залежності чутливості та специфічності визначення РПЗ за умов різних значень концентрації цинку в постмасажній сечі виявлено, що з її ростом чутливість майже лінійно зростає від нуля до 63 % в діапазоні 0 – 1,0 мМ (рис. 8.10А).

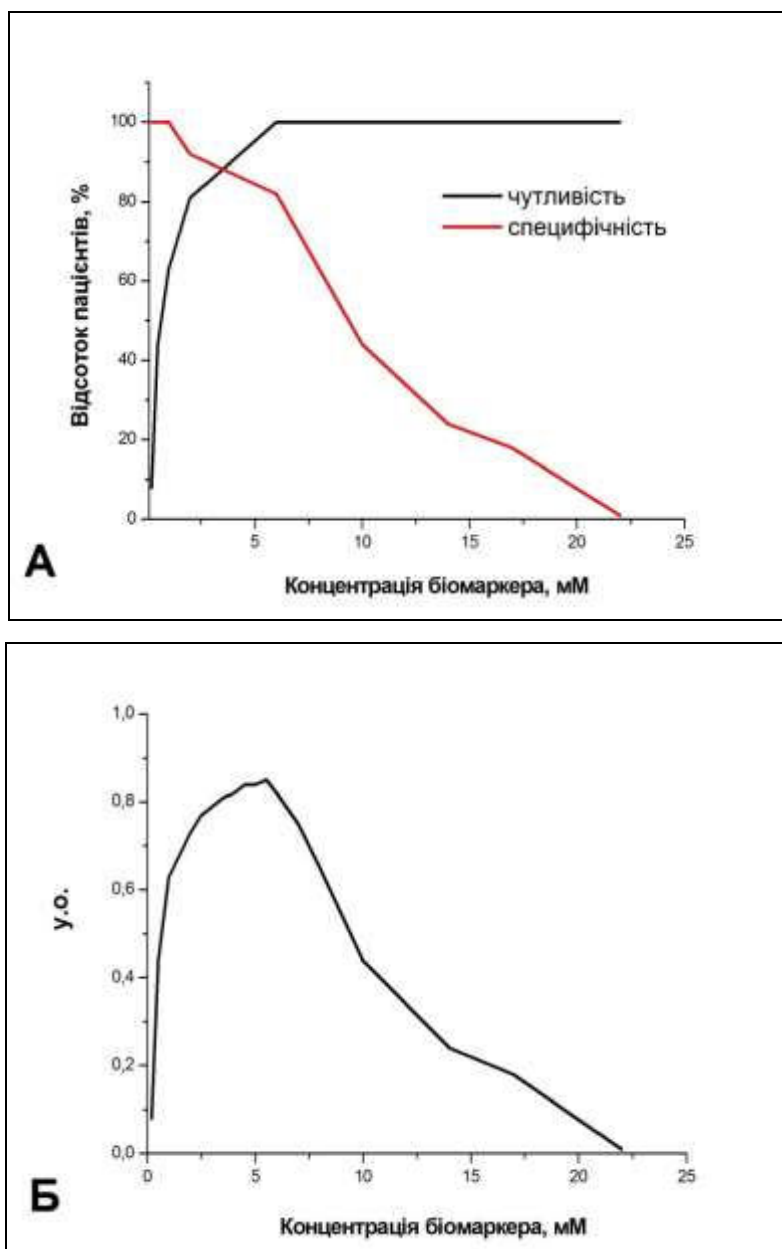


Рис. 8.10 Визначення критичної межі цинку в постмасажній сечі за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

При збільшенні значень біомаркера крива зменшує кут нахилу до осі абсцис, чим досягається чутливість в 81% та 100% при концентрації цинку 2 мМ та 6 мМ, відповідно. У випадках більших за 6 мМ, крива чутливості стає паралельною осі абсцис. Специфічність біомаркера змінюється протилежним чином. Так, при низьких концентраціях цинку від 0 до 1 мМ вона знаходиться на рівні 100%, а потім починає повільно знижуватись. Досягнувши значення 82% при 6 мМ цинку крива специфічності зменшує кут свого нахилу відносно осі ординат тим самим прискоривши швидкість зміни цього параметра. Тому значення специфічності в 44 % було досягнуто при пороговій концентрації цинку в 10 мМ. В подальшому зменшення специфічності продовжувалось і при 22 мМ було рівним 1%. Перетин кривих специфічності та чутливості відбувся при $S_e = S_p = 89\%$ та концентрації цинку рівній 3,1 мМ (рис. 8.10 А). Зазначена величина й стала критичною межею. При її визначенні за індексом Юдена встановлено інше значення цинку, а саме 5,5 мМ, при якому окреслювався головний підйом кривої індекса в 0,85 у.о. При подальшому збільшенні або зменшенні концентрації цинку від вказаної позначки індекс Юдена незмінно зменшувався. Третя величина критичної межі біомаркера дорівнювало 20,9 мМ, оскільки середнє арифметичне значення вибірки даних цього показника для пацієнтів без РПЗ виявилось рівним 10,1 мМ із стандартною похибкою 5,4 мМ.

За аналізом даних прогностичних властивостей цинку, як біомаркера, встановлено, що при критичній межі в 5,5 мМ ІПП дорівнював 82%, ІНП – 99%, ДТМ – 91% при чутливості – 99% та специфічності в 86% (табл. 8.10а). При зменшенні критичної межі за методом 2 до 3,1 мМ ІПП незначно підвищувався до 84%, при зниженні ІНП до 93% та зменшенні ДТМ до 91% (табл. 10б). Чутливість та специфічність були однаковими – 89%.

Таблиця 8.10

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за вмістом цинку в сечі та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів $N = 151$ осіб, хворі на РПЗ $n^+ = 59$, пацієнти без РПЗ $n^- = 92$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі цинку за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
99	86	58	79	13	1	82	99	91
б) Визначення критичної межі цинку за методом Гейнера при $Sp = Se$								
89	89	53	82	10	6	84	93	89
в) Визначення критичної межі цинку при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
71	97,5	42	90	2	17	95	84	87

В той же час збільшення критичної межі біомаркера за методом 3 (20,9мМ) зумовило подальше зростання ІПП до 95% однак ІНП в цьому випадку ще більше зменшувався до 84% при цьому ДТМ складала лише 87% і була нижчою порівняно з аналогічними показниками для перших двох значень критичної межі біомаркера (табл. 8.10в)

При аналізі співвідношення вірних та помилкових результатів діагностики РПЗ за різними критичними межами біомаркера виявилось, що при 5,5 мМ цинку стає можливим правильно діагностувати РПЗ у 137 пацієнтів і помилково – лише в 14 випадках. Поряд з цим застосування критичної межі біомаркера в 3,1 мМ призвело до 135 вірних та 16 помилкових результатів. Натомість, при використанні найбільшого, третього, значення критичної межі біомаркера в 20,9 мМ спостерігалось ще більше зростання кількості помилкових результатів та, відповідно, зменшення кількості вірних тестів. Тепер на 132 правильні результати діагностичного тестування приходилось 19 помилкових випадків.

Наступним біомаркером було обрано **міоїнозитол**. Графічна залежність чутливості та специфічності міоїнозиту, як біомаркера, демонструється на рис. 8.11А. Як бачимо, крива першої розпочинається від точки утворення координатних осей X та Y і швидко здіймається вгору, тим самим підтверджуючи лінійно-пропорційну залежність від концентрації. Через це, чутливість досягає 99% при вмісту міоїнозиту в сечі 20 мМ. Після цього швидкість її зміни помітно уповільнюється, в результаті чого максимальне значення чутливості (100%) досягає при 30 мМ міоїнозиту. Надалі, при величинах вищих за 30 мМ чутливість не змінюється, а крива на цій ділянці графіка проходить паралельно осі абсцис. На відміну від чутливості, специфічність показала лінійно-пропорційне зменшення з ростом концентрації міоїнозиту. Характерною особливістю побудованої графічної залежності були відсутність початкового плеча та прямолінійності. В результаті специфічність у 100% при нульовій концентрації міоїнозиту знизилась до 5% при концентрації біомаркера 50 мМ.

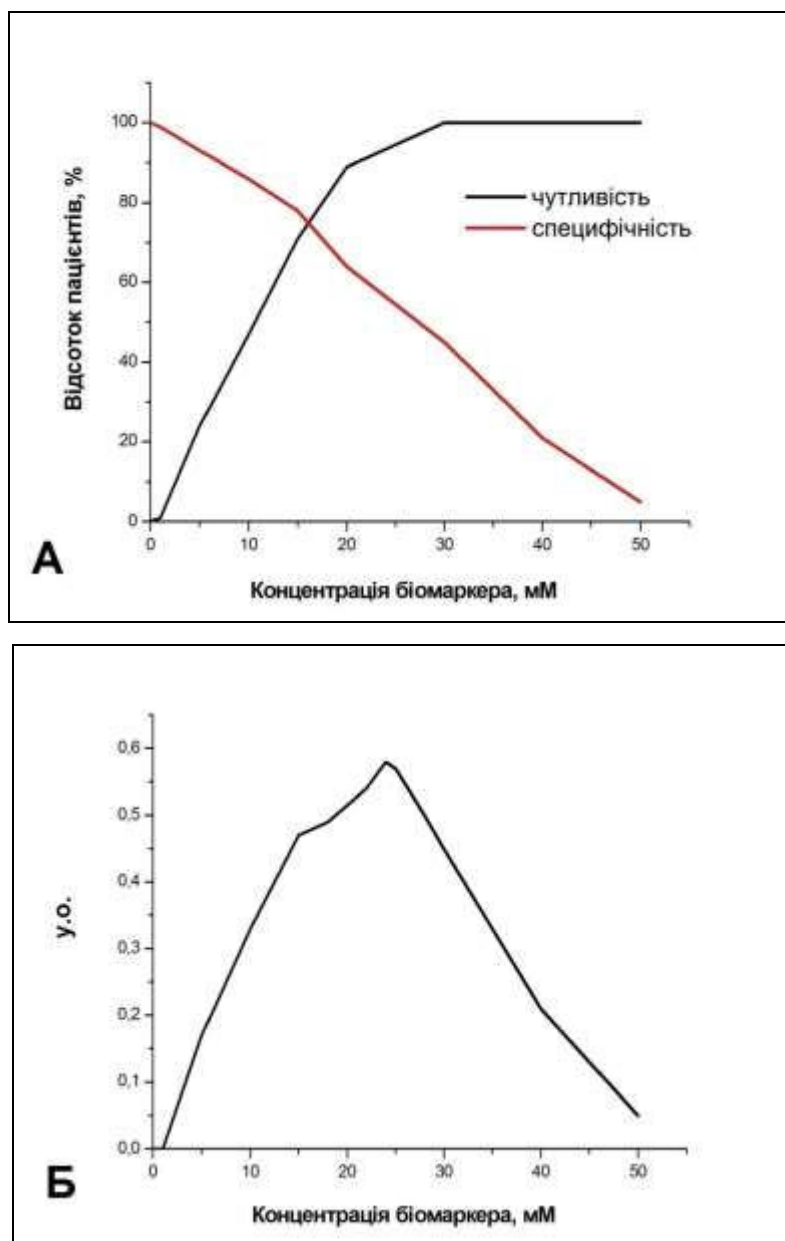


Рис. 8.11 Визначення критичної межі міоінозитулу в постмасажній сечі за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Перетин кривих чутливості та специфічності відбувся при концентрації міоінозитулу 15,5 мМ, коли $S_e = S_p = 75\%$. Згідно чого саме ця величина (15,5 мМ) визнана критичною межею цього біомаркера сечі. За даними графічної залежності індекса Юдена від порогової концентрації міоінозитулу

(рис. 8.11Б) критична межа міоїнозитулу дорівнювала 24 мМ; при ній індекс Юдена був максимальним і становив 0,58 у.о. При збільшенні або зменшенні порогової концентрації біомаркера індекс Юдена неодмінно знижувався.

Середнє арифметичне та стандартна похибка розподілу вибірки даних для пацієнтів без РПЗ та хворих на РПЗ виявилось рівними 27,2 мМ та 14,4 мМ відповідно, що дало змогу розрахувати критичну межу біомаркера за методом 3 рівною 56 мМ.

Прогностичні властивості міоїнозитулу, як біомаркера, при критичній межі в 24 мМ проявилися ІПП в 63%, ІНП – 98%, ДТМ – 76%, при специфічності та чутливості – 60% та 98% відповідно (табл. 8.11а). При зменшенні критичної межі міоїнозитулу до 15,5 мМ (метод 2) ІПП виріс на 4% і становив 67%, ІНП знизився до 81%, як й ДТМ знизилась до 75% (табл. 8.11б). При збільшенні критичної межі біомаркера до 56 мМ (метод 3) ІПП практично не змінився, тоді як ІНП знизився на 38% до 60%, а ДТМ зменшилась до 60%. При цьому чутливість була на рівні 6% при специфічності в 97,5% (табл. 8.11в).

Важливо звернути увагу на те, що саме використання критичної межі біомаркера рівної 24 мМ забезпечувало мінімальну кількість помилкових результатів – загалом 45 на тлі 139 вірних прогнозів. При критичній межі в 15,5 мМ також виявились непогані результати, оскільки за кількістю помилкових вони поступались попередньому показнику лише на одиницю (46) при 138 вірних прогнозів. При межі в 56 мМ міоїнозитулу отримано 73 помилкових та 111 вірних результатів, що майже вдвічі поступались за точністю прогнозу двом попереднім величинам.

Таблиця 8.11

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою міоінозитулу в сечі та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 184 особи, хворі на РПЗ $n^+ = 75$, пацієнти без РПЗ $n^- = 109$)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі міоінозитулу за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
98	60	74	65	44	1	63	98	76
б) Визначення критичної межі міоінозитулу за методом Гейнера при $Sp = Se$								
75	75	56	82	27	19	67	81	75
в) Визначення критичної межі міоінозитулу при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
6	97,5	5	106	3	70	63	60	60

Наступний коментарій присвячений **саркозину**.

Графічна залежність чутливості та специфічності саркозину, як біомаркера, для діагностики РПЗ, від його концентрації в постмасажній сечі представлена на рис. 8.12 А. Як видно, зі збільшенням останньої в межах 6 мкМ – 45 мкМ чутливість майже лінійно зменшується з 98% до 1%. При подальшому збільшенні концентрації біомаркера чутливість досягає свого нульового рівня і на ньому залишається. Для кривої чутливості характерним є наявність плеча на початковому етапі, коли концентрація саркозину поступово збільшується від 0 до 7 мкМ. На відміну від чутливості, крива специфічності починається від нульової точки початку координатних осей, потім майже прямолінійно здійсмається вгору до концентрації 15 мкМ, після чого утворює плече за рахунок зменшення її кута нахилу до осі абсцис. При концентрації саркозину 20 мкМ специфічність досягає 100% і на цьому рівні залишається при подальшому його зростанні. Перетин кривих чутливості та специфічності відбувся при $S_e = S_p = 82\%$ при концентрації саркозину 12 мкМ, яка й визнана критичною межею біомаркера за методом Гейнера. На рис. 8.12 Б представлена графічна залежність зміни індекса Юдена зі зростанням порогової концентрації саркозину. Графік являє собою куполоподібну криву з верхньою точкою в 0,72 у.о. індекса Юдена при значенні концентрації біомаркера в 13 мкМ, що й обумовило цю величину як критичну межу. За використанням метода 3 визначено її на рівні 16,6 мкМ, що підтверджено точковим розподілом вибірки даних концентрації саркозину в постмасажній сечі у пацієнтів за відсутністю РПЗ. Як виявилось, середнє арифметичне даних такої вибірки дорівнювало 7,2 мкМ, а середня похибка – 4,7 мкМ.

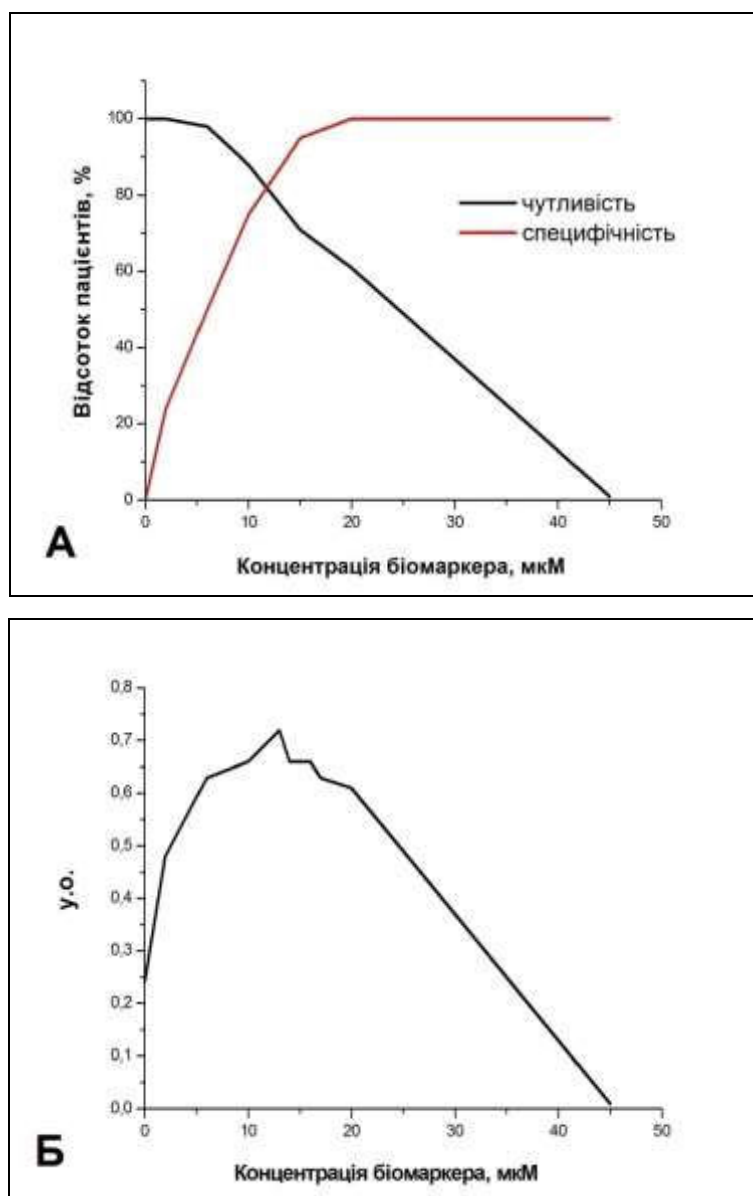


Рис. 8.12 Визначення критичної межі саркозину в постмасажній сечі за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Аналіз прогностичних властивостей саркозину як біомаркера при застосуванні критичної межі в 13 мкМ показав, що ІПП в цьому випадку дорівнював 88%, ІНП – 86%, ДТМ – 87% при специфічності 93%, чутливості – 79% (табл. 8.12а). Зменшення критичної межі саркозину до 12 мкМ зумовило падіння ІПП до 76%, при збільшенні ІНП на 1% до 87%. Проте ДТМ поступалась попередньому і дорівнювала 82% (табл. 8.12в).

Таблиця 8.12

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою саркозину в сечі та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 159 осіб, хворі на РПЗ n^+ = 65, пацієнти без РПЗ n^- = 94)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі саркозину за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
79	93	51	87	7	14	88	86	87
б) Визначення критичної межі саркозину за методом Гейнера при $Sp = Se$								
82	82	53	77	17	12	76	87	82
в) Визначення критичної межі саркозину при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
67	97,5	44	92	2	21	96	81	86

Збільшення критичної межі саркозину до 16,6 мкМ призводило зростання ІПП до 96%, при зменшенні ІНП до 81%, ДТМ складала 86% і була трохи вище, ніж за методом 2, але нижче за методом 1. Одночасно чутливість метода 3 виявилась рівною 67% при специфічності – 97,5%.

Застосування критичної межі саркозину в 13 мкМ забезпечувало найбільшу кількість вірних прогнозів та найменше помилкових результатів порівняно з іншими двома методами, а саме 138 вірних та 21 помилкових прогнозів проти 130 вірних і 29 помилкових (метод 2), а також 136 вірних та 23 помилкових (метод 3).

Особливість прогностичних властивостей **сперміну**, як біомаркера РПЗ, з визначенням оптимальної величини порогової концентрації його в постмасажній сечі подаємо нижче.

Криві залежності специфічності та чутливості при різних значеннях концентрації сперміну представлені на рис. 8.13 А. Як видно, при її збільшенні специфічність тесту спочатку знижується до 94% дуже повільно в діапазоні концентрацій 0 – 40 мМ, після цього швидкість зміни зростає так, що при концентрації 50 мМ специфічність вже дорівнювала 72%. В цій точці кут нахилу відносно осі ординат збільшився майже до 90°, що зумовило зниження специфічності лише до 70% при досягненні порогової концентрації сперміну – 70 мМ. В подальшому специфічність знижувалась майже лінійно та при 170 мМ сперміну досягала 1%.

В свою чергу, чутливість з самого початку збільшувалась зі зростанням концентрації сперміну майже лінійно до 98% в межах 0 – 70 мМ сперміну. Після цього ріст чутливості різко загальмовувався, із-за чого свого максимального рівня в 100% крива чутливості досягала лише при його концентрації 90 мМ. В подальшому чутливість вже не змінювалась.

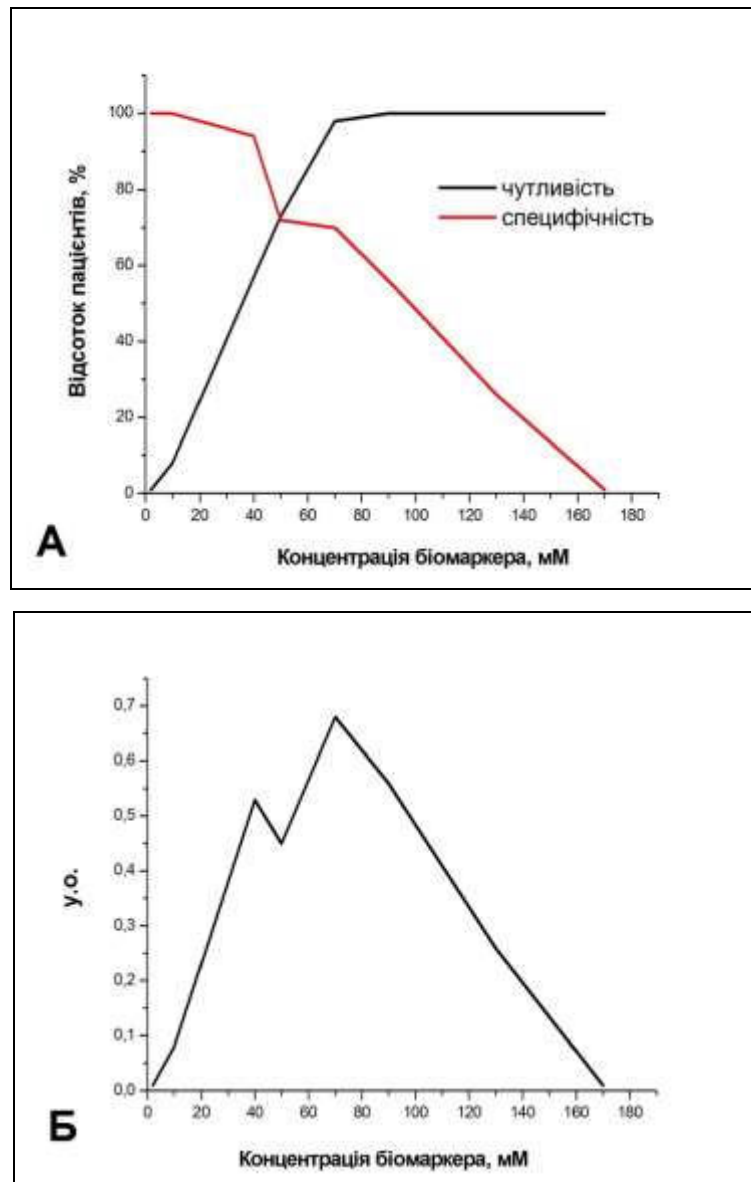


Рис. 8.13 Визначення критичної межі сперміну в постмасажній сечі за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Перетин кривих чутливості та специфічності відбувся при концентрації сперміну 50 мМ, коли $S_e = S_p = 73\%$. Тому значення 50 мМ слід вважати критичною межею сперміну для визначення РПЗ за методом Гейнера. Визначення критичної межі біомаркера за індексом Юдена привів до іншого результату. Згідно графічному опису залежності індекса Юдена від порогової концентрації сперміну, що наведений на рис. 8.13 Б, крива має два піки при 40 мМ та 73 мМ відповідно. Другий максимум характеризувався найбільшим

значення індекса Юдена (0,69 у.о.), тоді як перший був рівний 0,53 у.о. З цього випливає, що саме 73 мМ сперміну є критичною межею біомаркера. Підрахунок критичної межі за методом 3 при фіксованій специфічності в 97,5 % встановив її рівною 180,1 мМ сперміну. Цей результат базувався на визначенні середнього арифметичного та стандартної похибки вибірки даних для пацієнтів без РПЗ – 97,1 та 42,5 відповідно.

Аналіз прогностичних властивостей сперміну, як біомаркера, при застосуванні межі в 73 мМ встановив ІПП – 73%, ІНП – 99%, ДТМ – 83% при чутливості 99% та специфічності 70% (табл. 8.13а). Зі зменшенням критичної межі біомаркера до 50 мМ ІПП знизився до 69%, ІНП – до 77%, ДТМ до 73% (табл. 8.13б). Зі збільшенням критичної межі біомаркера до 180,1 мМ ІПП, навпаки, виріс до 92%, але ІНП знизився до 67%, ДТМ при цьому практично не змінилася і дорівнювала 72%, що було нижче, ніж за попередніми двома методами (табл. 8.13в).

Визначення критичної межі сперміну у 50 мМ забезпечило найменшу кількість помилкових прогнозів, а саме 32 проти 51 та 53 за методами 2 та 3 відповідно.

При застосуванні **кислої фосфатази**, як біомаркера РПЗ були виявлені наступні прогностичні властивості, за якими стало можливим визначитись в оптимальній пороговій межі її концентрації.

Криві залежності чутливості та специфічності від величин концентрації біомаркеру РПЗ кислої фосфатази (КФ) представлені на рис. 8.14 А. Крива чутливості з ростом концентрації КФ майже лінійно зростала до 100% на ділянці 0 – 10 моль/л, після чого почала прямувати паралельно осі абсцис при подальшому зростанні концентрації біомаркера. Крива специфічності спочатку знижувалась повільно до порогової концентрації КФ рівної 5 М, а згодом зменшила кут свого нахилу до осі ординат так, що рівень специфічності в 46% було досягнуто при концентрації в 20 М, а 2% - при 40 М.

Таблиця 8.13

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою сперміну в сечі та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 188 особи, хворі на РПЗ n^+ = 84, пацієнти без РПЗ n^- = 104)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ІПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі сперміну за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
99	70	83	73	31	1	73	99	83
б) Визначення критичної межі сперміну за методом Гейнера при $Sp = Se$								
73	73	61	76	28	23	69	77	73
в) Визначення критичної межі сперміну при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
41	97,5	34	101	3	50	92	67	72

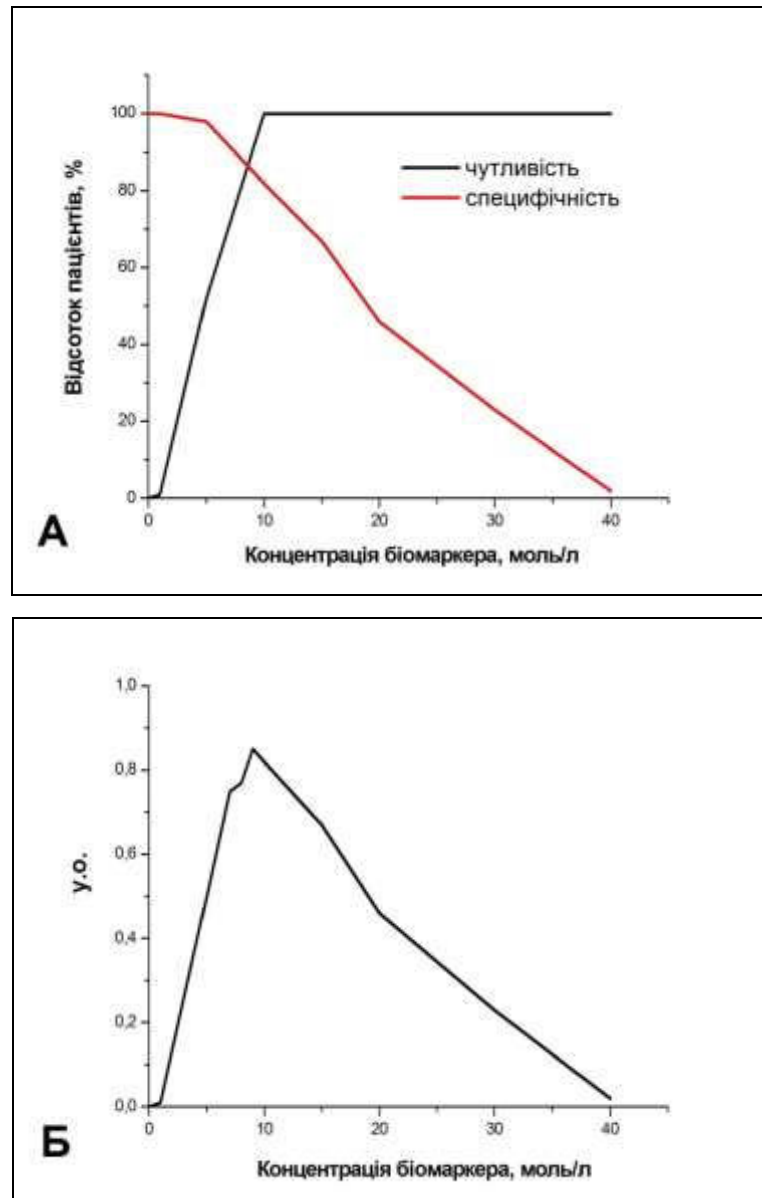


Рис. 8.14 Визначення критичної межі кислій фосфатази в постмасажній сечі за методом Гейнера (А) та індексом Юдена (Б)

Обидві криві перетинались при $S_e = S_p = 87\%$, коли порогова концентрація КФ дорівнювала 7,5 М, що і обумовило її критичну межу. За іншим методом вона виявилась рівною 9 М. Величина обґрунтована за аналізом кривої залежності індекса Юдена від порогової концентрації КФ, представленої на рис. 8.14 Б. Крива має головний максимум з координатами $Y =$ індексу Юдена $= 0,85$ у.о. та $X =$ критичній межі $= 9$ М.

За методом 3 критична межа становила 40,4 М, яку вдалося отримати за формулою, де середнє арифметичне концентрації КФ в постмасажній сечі у пацієнтів за відсутності РПЗ дорівнювало 20,2 моль/л, при стандартній похибці – 10,1 моль/л.

Застосування критичної межі КФ рівної 9 моль/л, показало, що визначення РПЗ відбувається з ДТМ – 92%, при цьому ІПП та ІНП були рівними 85% та 99% відповідно. Одночасно чутливість та специфічність становили 99% та 86% відповідно (табл. 8.14а). При зменшенні критичної межі КФ до 7,5 моль/л ІПП залишився на тому ж рівні, а ІНП зменшився до 89%. Одночасно ДТМ також впала до 87 % (табл. 8.14б). При збільшенні критичної межі КФ до 40,4 М ІПП зріс до 94 %, а ІНП, навпаки, ще більше знизився до 72 %, ДТМ виявилась на рівні 78 %, що робило її найменшою порівняно з попередніми двома критичними межами біомаркера (табл. 8.14в).

Встановлено, що застосування критичної межі в 9 М дає найкращий прогноз щодо наявності РПЗ. Так, було отримано 180 вірних прогнозів на тлі 16 помилкових результатів. В той же час застосування критичної межі КФ – 7,5 М забезпечувало 26 помилкових результатів та 170 вірних прогнозів. Зростання критичної межі до 40,4 М зумовило суттєве збільшення помилкових прогнозів (до 46) на тлі 152 вірних результатів.

Таблиця 8.14

Дані прогностичних показників точності методів визначення РПЗ за допомогою кислої фосфатази в сечі та застосування критичної межі біомаркера (загальна кількість пацієнтів N = 196 особи, хворі на РПЗ n^+ = 89, пацієнти без РПЗ n^- = 107)

Чутливість (Se), %	Специфічність (Sp), %	Кількість дійсно хворих пацієнтів згідно аналізу (ДХП), к. од.	Кількість дійсно здорових пацієнтів згідно аналізу (ДЗП), к. од.	Кількість помилково хворих пацієнтів згідно аналізу (ПХП), к. од.	Кількість помилково здорових пацієнтів згідно аналізу (ПЗП), к. од.	Індекс позитивного прогнозу (ПП), %	Індекс негативного прогнозу (ІНП), %	Діагностика точності метода (ДТМ), %
а) Визначення критичної межі кислої фосфатази за індексом Юдена ($I = Sp + Se - 1$)								
99	86	88	92	15	1	85	99	92
б) Визначення критичної межі кислої фосфатази за методом Гейнера при $Sp = Se$								
87	87	77	93	14	12	85	89	87
в) Визначення критичної межі кислої фосфатази при $Sp = 97,5\%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)								
54	97,5	48	104	3	41	94	72	78

На наступному етапі були проаналізовані представлені вище дані з метою порівняльної оцінки порогових критичних меж, встановлених за трьома методами, для об'єктивізації визначення оптимальної з них для застосування в клінічній практиці. В табл. 8.15 зосереджені такі відомості по біомаркерам крові, в табл. 8.16 – простатичної сечі.

Таблиця 8.15

Дані значень критичних меж біомаркерів крові, що були визначені різними методами

Назва біомаркера крові	Найкраще значення критичної межі біомаркера за трьома методами		
	по індексу Юдена	по еквівалентності $S_p = S_e$	$S_p = 97,5 \%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)
зПСА	4 нг/мл	4,7 нг/мл	14 нг/мл
вПСА	1 нг/мл	1,5 нг/мл	3,9 нг/мл
% вПСА	25 %	23 %	54,5 %
[-2]проПСА	30 пг/мл	20 пг/мл	40,8 пг/мл
% [-2]проПСА	2,5 %	1,2 %	2,1 %
Індекс здоров'я (ІЗ)	43 од.	33 од.	47,8 од.
ПСАГ	0,2 мг/мл×см ³	0,09 мг/мл×см ³	0,24 мг/мл×см ³

Таблиця 8.16

**Дані значень критичних меж біомаркерів сечі, що були визначені
різними методами**

Назва біомаркера сечі	Найкраще значення критичної межі біомаркера за трьома методами		
	по індексу Юдена	по еквівалентності $S_p = S_e$	$S_p = 97,5 \%$ ($X_{кр} = X_{ср} + 2SD$)
РСАЗ	33,4 у.о.	144 у.о.	29,9 у.о.
Цитрат	128 мМ	120 мМ	968,9 мМ
Цинк	5,5 мМ	3,1 мМ	20,9 мМ
Міоїнозитол	15,5 мМ	24 мМ	56 мМ
Саркозин	13 мкМ	12 мкМ	16,6 мкМ
Спермін	73 мМ	50 мМ	180,3 мМ
Кисла фосфатаза	9 моль/л	7,5 моль/л	40,4 моль/л

Таким чином, в даному розділі були представлені результати за трьома методами визначення критичної межі біомаркерів, що стали предметом вивчення. А саме: шляхом пошуку максимального значення індекса Юдена та йому відповідного порогового значення кожного з них; за допомогою визначення X координати точки перетину кривих залежності специфічності та чутливості від концентрації того чи іншого біомаркеру; на підставі рівняння, яке встановлює верхню межу вибірки даних значень біомаркеру у пацієнтів без РПЗ у випадку коли лише 2,5% від них знаходиться за межами окресленого верхнім граничним значенням діапазону. Представлені в розділі результати чітко показали, що найкращого прогнозу в більшості випадків можна досягнути, використавши визначення критичної межі за індексом Юдена.

Висновки до розділу 8

Для визначення критичної межі біомаркерів РПЗ, що підлягали вивченню, залучались три методично обґрунтовані підходи, результати за якими оцінювались за індексами позитивного, негативного прогнозу, діагностичної точності тестів, їх специфічності та чутливості в порівняльному аспекті.

За результатами комплексного вивчення прогностичних властивостей семи відомих біомаркерів крові по визначенню РПЗ, як поширених, так й обмежених з цією метою в клінічній практиці, за допомогою трьох методично обґрунтованих підходів, за критеріями: індексів позитивного (ІПП), негативного (ІНП) прогнозу, діагностичної точності тесту (ДТМ), чутливості (Se) та специфічності (Sp) – були встановлені наступні критичні межі величин для кожного з них: для зПСА – 4 нг/ мл, при якому ІПП – 56%, ІНП – 75%, ДТМ – 60%, Se – 81%, Sp – 43%; для в ПСА – 1 нг/мл із ІПП – 48%, ІНП – 66%, ДТМ – 54%, Se – 72%, Sp – 41%; для % вПСА – 25% при ІПП – 57%, ІНП – 71%, ДТМ – 63%, Se – 68%, Sp – 60%; для [-2]проПСА – 30 нг/мл при ІПП – 83%, ІНП – 60%, ДТМ – 74%, Se – 56%, Sp – 90%; для % [-2]проПСА – 2,5% при ІПП – 98%, ІНП – 71%, ДТМ – 78%, Se – 53%, Sp – 99%; для 13 – 43 у.о. при ІПП – 89%, ІНП – 78%, ДТМ – 82%, Se – 69%, Sp – 93%; для ПСАГ – 0,2мг/мл х см³ при ІПП – 73%, ІНП – 64%, ДТМ – 65%, Se – 29%, Sp – 92%.

Комплексно вивчені прогностичні властивості семи різних речовин в постмасажній сечі, що вважаються біомаркерами РПЗ, за допомогою трьох методів виявлені критичні межові значення для кожного та на основі порівняльного аналізу даних індексу позитивного(ІПП), негативного (ІНП) прогнозу, діагностичної точності методу (ДТМ), чутливості (Se) та специфічності (Sp) виявлені максимально оптимальні, що представляються наступним чином: для РСАЗ – 33,4 у.о. при ІПП – 98%, ІНП – 73%, ДТМ – 80%, Se – 57%, Sp – 99%; для цитрату – 128 мМ при ІПП – 84%, ІНП – 95%, ДТМ – 90%, Se – 94%, Sp – 86%; для цинку – 5,5 мМ при ІПП – 82%, ІНП –

99%, ДТМ – 91%, Se – 99%, Sp – 86%; для міоїнозиту – 24 мМ при ІПП – 63%, ІНП – 98%, ДТМ – 76%, Se – 98%, Sp – 60%; для саркозину – 13 мкМ при ІПП – 88%, ІНП – 86%, ДТМ – 87%, Se – 79%, Sp – 93%; для сперміну – 73 мМ при ІПП – 73%, ІНП – 99%, ДТМ – 83%, Se – 99%, Sp – 70%; для кислої фосфатази – 9 М при ІПП – 85%, ІНП – 99%, ДТМ – 92%, Se – 99%, Sp – 86%.

На основі порівняльного, аналітико-синтетичного аналізів даних діагностичної точності тестів біомаркерів крові та постмасажної сечі по визначенню РПЗ виявлено, що серед семи перших (зПСА, вПСА, % вПСА, [-2]проПСА, % [-2] проПСА, ІЗ, ПСАГ) найбільша прогностична значимість притаманна ІЗ (82%), % [-2] проПСА (78%) та [-2] проПСА (74%); серед семи других (РСАЗ, цитрат, цинк, міоїнозитол, саркозин, спермін, кисла фосфатаза) до таких відносяться кисла фосфатаза (92%), цинк (91%) та цитрат (90%).

Матеріали розділу опубліковані:

1. Данилець РО, Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Клепко АВ. Аналіз прогностичних властивостей [-2]проПСА для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 1(135): 131-137.
2. Данилець РО, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Трофіменко ОВ, Клепко АВ. Застосування % вПСА [-2]проПСА як можливих біомаркерів при диференційній діагностиці пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 3(136): 102-108.

РОЗДІЛ 9

РЕЗУЛЬТАТИ ВИВЧЕННЯ РОЛІ НОВИХ ГЕНЕТИЧНИХ МАРКЕРІВ В
ДИФЕРЕНЦІЙНІЙ ДІАГНОСТИЦІ ПУХЛИН ПРОСТАТИ

Дослідження по вивченню і визначенню оптимальних маркерів РПЗ, метою яких є якомога раннє виявлення патології, від чого власне залежить кінцевий результат лікування, відноситься до пріоритетного напрямку вирішення проблеми спеціалізованої допомоги зазначеній категорії хворих. Кількість публікацій з питання звертає на себе увагу як й факт щорічного їх збільшення, що напряму пов'язано з прогресивним розвитком і досягненням суміжних спеціальностей (генетики, біохімії, тощо), а також поглибленою систематизацією даних аналізу існуючих біомаркерів, як поширених, так й обмежених в клінічній практиці. Накопичений досвід дозволяє оцінити їхню діагностичну ефективність та ймовірність прогнозування як розвитку, так й характеру перебігу РПЗ. Важливим при цьому виглядає можливість комбінації декількох на основі попередньої інформаційної оцінки їх значимості. Разом з цим, набуває актуальності й питання обґрунтування об'єктивізованих порогових величин біомаркерів в аспекті завдань, що обумовлені потребою наближення їх до популяції.

Така можливість була реалізована в попередніх розділах. Опираючись на реальність сьогодення, були викладені положення за результатами всебічного дослідження 14 різнопланових за походженням біомаркер-тестів та рідин їх знаходження (кров, пост масажна простатична сеча). Проте, підсумовуючи отримані дані і вирішивши нагальні питання в контексті роботи, важливим стало визначення перспективних напрямів, реалізація яких сьогодні на практиці, з відомих причин, не можлива. Вони знаходяться в площині широкого використання генетичних маркерів, яким, безумовно, належить майбутнє. Зазначене мотивувало до проведення такого дослідження. Опираючись на дані літератури та з позиції не достатньої

матеріальної бази, нами був здійснений пошук нових, потенціальних діагностичних епігенетичних маркерів пухлин передміхурової залози. Для чого поетапно треба було створити колекцію геномної ДНК зі зразків хірургічно видалених тканин (біопсій) аденом та злоякісних пухлин простати з різним ступенем агресивності, а також зразків із осередками запалення. Виявити гени/локуси 3-ї хромосоми людини, які мають високий відсоток епігенетичних/генетичних змін у пухлинах простати. Дослідити експресію зазначених генів. Власне результати такої роботи, до якої увійшло 32 обстежених, відображені в даному розділі.

Серед генів, які зазнали епігенетичних змін, вперше виявлена причетність до карциногенезу: *HMGB1L5*, *LRRC58*, *GPR149*, *DZIP1L*, *C3orf77*, *NUDT16*. Для деяких був відомий зв'язок з пухлинами простати (*FOXP1*, *MANF*, *GATA2*, *ALDH1L1*, *EPHB3*). Найбільшу групу складають гени, асоційовані з різними пухлинами, для яких вперше виявлено причетність до раку простати (*BCL6*, *ITGA9*, *FBLN2*, *SOX2*, *LRRC3B* та ін.)

За допомогою *NotI*-мікрочипів була досліджена геномна ДНК 15-ти зразків біопсій ДППЗ та 18-ти – РПЗ. В якості контролю використані зразки ДНК пацієнтів із запаленням простати (табл. 9.1). Сайти рестрикції *NotI* (GCGGCCGC) часто локалізовані всередині промоторів генів і чутливі до обробки рестриктазою *NotI*, що відображує статус метилювання або наявність делецій відповідних генів [243, 332]. Для 50-ти генів 3-ї хромосоми з 180-ти показано високий відсоток зразків зі змінами статусу метилювання або делеціями (від 82% до 33%), що свідчить про значення порушень 3-ї хромосоми людини для розвитку РПЗ (табл. 9.2; рис. 9.1).

Для перевірки результатів *NotI*-мікрочипів (детального аналізу статусу метилювання) було проведено бісульфітне секвенування 3-х генів (*FGF12*, *GATA2*, *LMCD1*) і гена *TESSP2* – для контролю. Для *FGF12* (fibroblast growth factor 12) було проаналізовано 12 зразків зі ступенем за Глісоном від 4 до 9. Наприклад, результат для зразка зі ступенем 9 за Глісоном: всі 12 зразків показали метилювання *NotI*-сайта в 40-80% клонів (рис. 9.2).

Таблиця 9.1

Метилювання та делеції для 10 NotI-сайтів з високим відсотком змінених зразків ДГПЗ і РПЗ

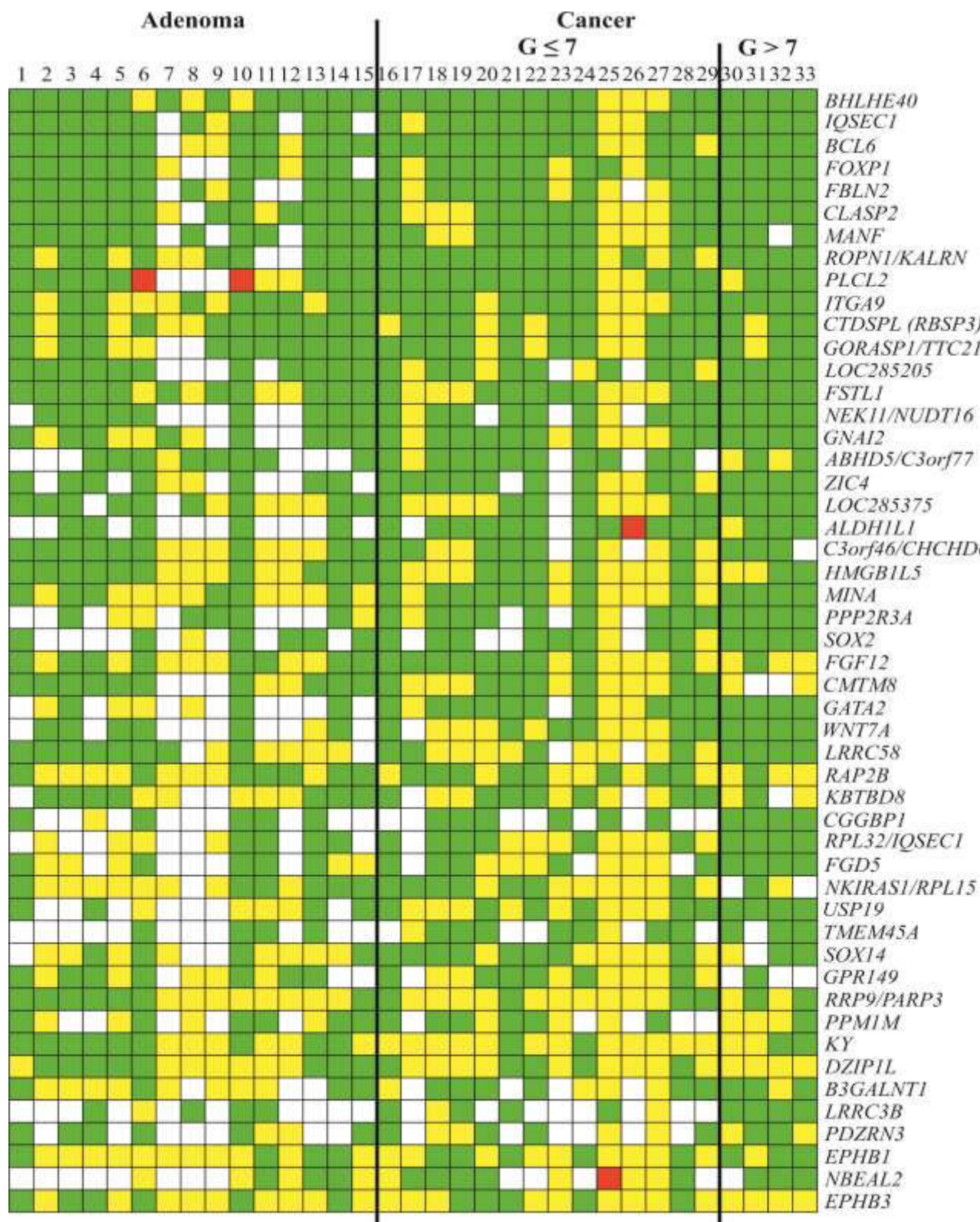
NotI-сайт	Ген/локус	Локалізація	Частота метилювання/делецій	
			ДГПЗn=15	РПЗ, n=18
NR5-IH18RS	<i>BHLHE40</i>	3p26.1	93,3% (14/15)	83,3% (15/18)
NR1-XM13C	<i>IQSEC1</i>	3p25.2	73,3% (11/15)	83,3% (15/18)
NR1-AK24R	<i>BCL6</i>	3q27	73,3% (11/15)	83,3% (15/18)
NL1-BA6R	<i>FOXP1</i>	3p14.1	66,7% (10/15)	83,3% (15/18)
NR1-KJ5R (C)	<i>FBLN2</i>	3p25.1	73,3% (11/15)	72,2% (13/18)
NR1-EP7RS	<i>CLASP2</i>	3p22.3	80% (12/15)	66,7% (12/18)
NL1Z216R (D)	<i>MANF</i>	3p21.1	80% (12/15)	66,7% (12/18)
NL1-GK21R (C)	<i>ROPNI/ KALRN</i>	3q13.3	60% (9/15)	83,3% (15/18)
NL4-AP18R (C)	<i>PLCL2</i>	3p24.3	53,3% (8/15)	88,9% (16/18)
NL1A401R (D)	<i>ITGA9</i>	3p21.3	60% (9/15)	77,8% (14/18)

Зокрема, за результатами NotI-мікрочипів для генів *BHLHE40* (basic helix-loop-helix family member e40), *BCL6* (B-cell CLL/lymphoma 6) і *ITGA9* (інтегрін 9) виявлено високий відсоток зразків з метилюванням/делеціями промоторів. За даними кількісної ПЛР (qPCR) в переважній кількості перевірених зразків було доведено суттєве зниження рівня експресії цих генів (рис. 9.3). Таким чином, високий рівень метилювання/делецій асоціюється зі зниженням експресії генів, які були досліджені [119, 274].

Таблиця 9.2

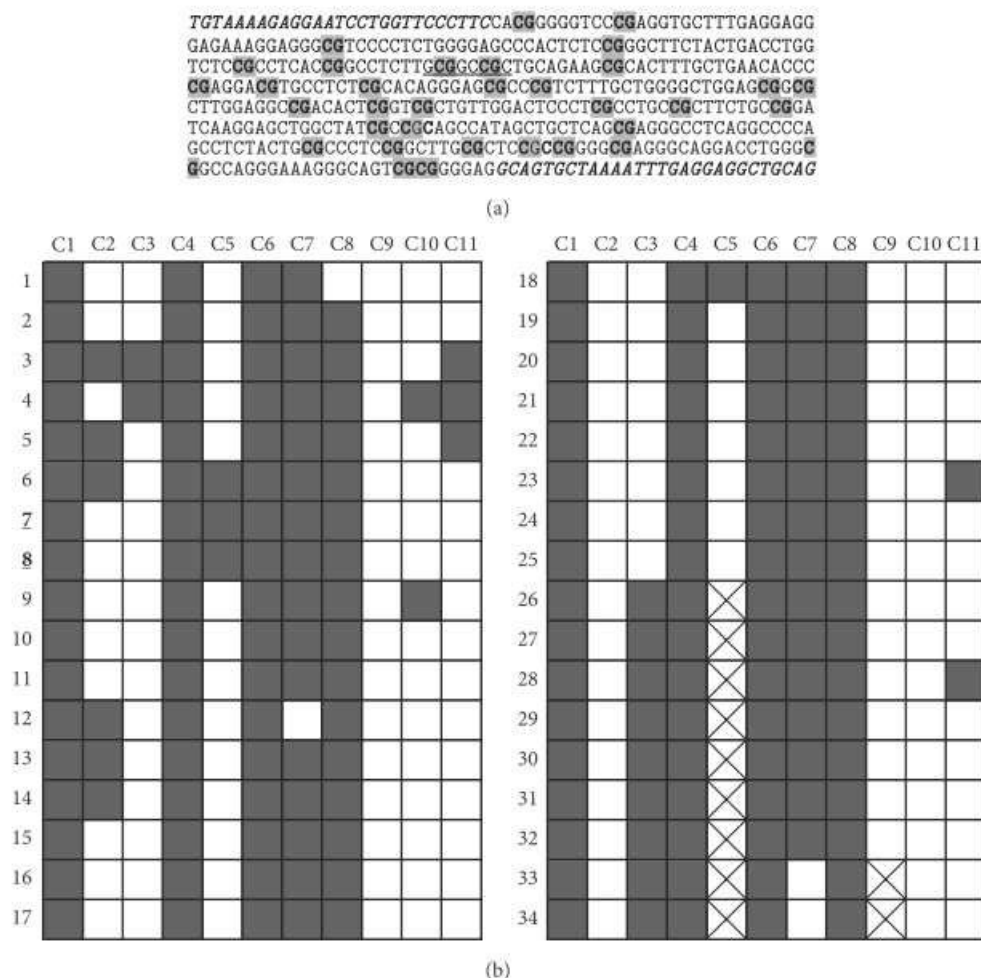
Метилювання та делеції для 50 NotI-сайтів з високим відсотком змінених зразків ДГПЗ і РПЗ (n=50)

No	NotI-site	Gene/locus	Localization	Methylation/deletion frequency		
				Adenoma	Cancer (G ≤ 7)	Cancer (G > 7)
1	NR5-IH18RS	<i>BHLHE40</i>	3p26.1	80% (14/15)	79% (11/14)	100% (4/4)
2	NR1-XM13C	<i>IQSEC1</i>	3p25.2	73% (11/15)	79% (11/14)	100% (4/4)
3	NR1-AK24R	<i>BCL6</i>	3q27	73% (11/15)	79% (11/14)	100% (4/4)
4	NL1-BA6R	<i>FOXP1</i>	3p14.1	67% (10/15)	79% (11/14)	100% (4/4)
5	NR1-KJ5R (C)	<i>FBLN2</i>	3p25.1	73% (11/15)	64% (9/14)	100% (4/4)
6	NR1-EP7RS	<i>CLASP2</i>	3p22.3	80% (12/15)	57% (8/14)	100% (4/4)
7	NLI2216R (D)	<i>MANF</i>	3p21.1	80% (12/15)	64% (9/14)	75% (3/4)
8	NLI-GK21R (C)	<i>ROPNI/KALRN</i>	3q13.3	60% (9/15)	79% (11/14)	100% (4/4)
9	NL4-API8R (C)	<i>PLCL2</i>	3p24.3	53% (8/15)	86% (12/14)	75% (3/4)
10	NLI4A01R (D)	<i>ITGA9</i>	3p21.3	60% (9/15)	71% (10/14)	100% (4/4)
11	NLI-003RD	<i>CTDSPL (RBSP3)</i>	3p21.3	73% (11/15)	64% (9/14)	75% (3/4)
12	NL3003R (U)	<i>GORASP1/TTC21A</i>	3p22-p21.33	67% (10/15)	71% (10/14)	75% (3/4)
13	NL3-CI2R (C)	<i>LOC285205</i>	3q13.12	73% (11/15)	57% (8/14)	100% (4/4)
14	NR5-FG18R (C)	<i>FSTL1</i>	3q13.33	73% (11/15)	57% (8/14)	100% (4/4)
15	NR1-WD21R (C)	<i>NEK1/NUDT16</i>	3q22.1	60% (9/15)	64% (9/14)	100% (4/4)
16	NL3A001R (D)	<i>GNAI2</i>	3p21.31	53% (8/15)	64% (9/14)	100% (4/4)
17	NR1-AN24RS	<i>ABHD5/C3orf77</i>	3p21	53% (8/15)	71% (10/14)	50% (2/4)
18	NR1-PD1R	<i>ZIC4</i>	3q24	47% (7/15)	64% (9/14)	100% (4/4)
19	NLI-VJ14R (C)	<i>LOC285375</i>	3p25.1	60% (9/15)	43% (6/14)	100% (4/4)
20	NL4-BC8R (C)	<i>ALDH1L1</i>	3q21.3	33% (5/15)	79% (11/14)	75% (3/4)
21	NLI-YJ5R (C)	<i>C3orf46/CHCHD6</i>	3q21.3	60% (9/15)	50% (7/14)	75% (3/4)
22	NLI-GC10C	<i>HMGB1L3 (Pseudo)</i>	3p24	67% (10/15)	43% (6/14)	50% (2/4)
23	NR5-FK16RS	<i>MINA</i>	3q11.2	40% (6/15)	57% (8/14)	100% (4/4)
24	NLI-FK10R (C)	<i>PPP2R3A</i>	3q22.1	33% (5/15)	64% (9/14)	100% (4/4)
25	NLI-ZD4R	<i>SOX2</i>	3q26.3-q27	40% (6/15)	57% (8/14)	100% (4/4)
26	NR1-NH1R (C)	<i>FGF12</i>	3q28	53% (8/15)	64% (9/14)	25% (1/4)
27	NR5-FK11R (C)	<i>CMTM8</i>	3p22.3	67% (10/15)	50% (7/14)	0% (0/4)
28	NL4-BH3R (C)	<i>GATA2</i>	3q21.3	20% (3/15)	71% (10/14)	100% (4/4)
29	NL4-BK12R (C)	<i>WNT7A</i>	3p25	40% (6/15)	43% (6/14)	100% (4/4)
30	NR1-WD23R (C)	<i>LRRCS8</i>	3q13.33	53% (8/15)	29% (4/14)	100% (4/4)
31	NL4-BI4RS	<i>RAP2B</i>	3q25.2	47% (7/15)	57% (8/14)	25% (1/4)
32	NLI-ZP13R (C)	<i>KBTBD8</i>	3p14	47% (7/15)	50% (7/14)	25% (1/4)
33	NR1-WE11RS	<i>CGGBP1</i>	3p12-p11.1	33% (5/15)	43% (6/14)	100% (4/4)
34	HSJ4-AB7R (C)	<i>RPL32/IQSEC1</i>	3p25.2	27% (4/15)	43% (6/14)	100% (4/4)
35	NL4-DP2RS	<i>FGD5</i>	3p25.1	33% (5/15)	36% (5/14)	100% (4/4)
36	NLI-CJ4R (C)	<i>NKIRASI/RPL15</i>	3p24.2	40% (6/15)	50% (7/14)	25% (1/4)
37	NL6-II3R	<i>USP19</i>	3p21.31	27% (4/15)	43% (6/14)	100% (4/4)
38	NLI268R (P65D)	<i>TMEM45A</i>	3q12.2	27% (4/15)	50% (7/14)	75% (3/4)
39	NR1-WJ2RS	<i>SOX14</i>	3q22-q23	27% (4/15)	57% (8/14)	50% (2/4)
40	NLI-VC9R (C)	<i>GPR149</i>	3q25.2	47% (7/15)	43% (6/14)	25% (1/4)
41	NR1-WH9R (C)	<i>RRP9/PARP3</i>	3p21.2	47% (7/15)	29% (4/14)	50% (2/4)
42	NR1-NC7RS	<i>PPM1M</i>	3p21.2	40% (6/15)	43% (6/14)	25% (1/4)
43	NR5-IG2R (C)	<i>KY</i>	3q22.2	60% (9/15)	14% (2/14)	50% (2/4)
44	NR1-WL7R (C)	<i>DZIP1L</i>	3q22.3	53% (8/15)	36% (5/14)	0% (0/4)
45	NR1-NM7R (C)	<i>B3GALNT1</i>	3q25	27% (4/15)	43% (6/14)	75% (3/4)
46	NL3-CA11RS	<i>LRRCS3B</i>	3p24	27% (4/15)	29% (4/14)	100% (4/4)
47	NL6-AF21R (C)	<i>PDZRN3</i>	3p13	40% (6/15)	29% (4/14)	50% (2/4)
48	NLI1A079R (D)	<i>EPHB1</i>	3q21-q23	27% (4/15)	36% (5/14)	75% (3/4)
49	NL3A006R (D)	<i>NBEAL2</i>	3p21.31	20% (3/15)	36% (5/14)	75% (3/4)
50	NR1-WB21R (C)	<i>EPHB3</i>	3q21-qter	40% (6/15)	36% (5/14)	0% (0/4)



Примітка: зелений колір - метилування/делеції, червоний - ампліфікації/деметилування, жовтий - немає змін, білий - немає інформації.

Рис. 9.1 Результати NotI-мікрочипів: патерн гібридизації зразків ДНК при аденомі та раку простати. Зразки згруповані за ступенем агресивності (15 аденом, 14 неагресивних карцином і 4 агресивних карциноми). G - ступінь диференціації за Глісоном. Гени/локуси згруповані по частоті метилування та делецій. (від 82% до 33%).



Примітка: 34 CG-пари виділено сірим кольором (а). В матриці (b) метильовані (сірий колір) і неметильовані (білий колір) CG-пари показані в одинадцяти клонах, що були секвеновані. NotI-сайту відповідають 7-ма і 8-ма CG-пари. Закресленим позначені острівці у клонах за якими нема даних.

Рис. 9.2 Результати бісульфітного секвенування промоторного регіону гена *FGF12* у зразках карциноми простати зі ступенем 9 за Глісоном

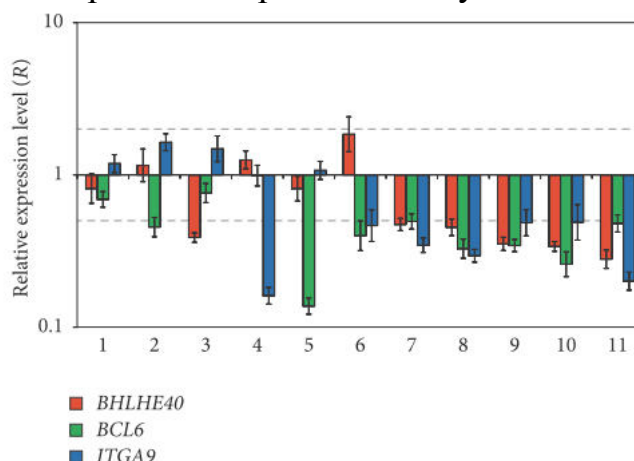


Рис. 9.3 Відносний рівень мРНК генів *BHLHE40*, *BCL6* і *ITGA9* у 11-ти зразках раку простати. Результати кількісної ПЛР. Пунктирною лінією позначено 2-кратний рівень змін

Високий рівень метилювання *NotI*-сайта (30-70% клонів) спостерігався також для генів *GATA2* (GATA binding protein 2) и *LMCD1* (LIM and cysteine-rich domains 1). Для гена серінової протеази *TESSP2* (негативний контроль) - метилювання було майже відсутнє (менше 10% клонів). Таким чином, гіперметилювання генів є важливим біомаркером онтогенезу і відбиває механізм інактивації при раку простати.

Для виявлення пухлин ПЗ нами запропоновано панель з 6-ти генів/локусів (*BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL (RBSP3)*, *FGF12*). Ген *BHLHE40* (регіон 3p26) кодує фактор транскрипції і є потенційним геном-супресором росту пухлин [243]. Ген *RBSP3* (3p21.3) кодує фосфатазо-подібний протеїн, важливий для активації протеїна ретинобластоми (Rb). Ген *ITGA9* (3p21.3) кодує інтегрин альфа 9. Делеції в регіоні 3p14, який містить *FOXP1* (forkhead box P1 protein), пов'язані з наявністю злитого гену *TMPRSS2-ERG* в геномі при РПЗ. Ці делеції можуть свідчити про супресорну роль гена *FOXP1* [302]. Для зразків, котрі були класифіковані як пухлини простати, метилювання/делеції були виявлені в 2-х або більше маркерних генах. Чутливість і специфічність цього набору потенційних маркерів складає 94%. Коефіцієнт Джіні був у інтервалі 0.92–0.99 (рис. 9.4 (а)).

При порівнянні зразків агресивного РПЗ з ДГПЗ і неагресивним РПЗ нами ідентифіковано 9 генів/локусів із суттєвою різницею у змінах (табл. 9.3).

Для виявлення агресивного РПЗ нами запропоновано панель з 5-ти генів/локусів (*LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1*). Ген *VHL* (von Hippel-Lindau tumor suppressor gene; 3p25.3) часто є інактивованим при світлоклітинному раку нирок [76]. Підвищення рівня *VHL* індукує апоптоз в клітинах ПЗ [101]. Ген *CLCN2* (3q27-q28) кодує протеїн каналів іону хлору 2. Цей ген є терапевтичною мішенню при інгібуванні злоякісних пухлин гліоми [328]. Ген *LMCD1* (LIM and cysteine-rich domains protein 1 (Duxin)) (3p26-p24) відомий як потенційний онкоген при раку печінки [99]. Ген *OSBPL10* (oxysterol binding protein-like protein 10) (3p22.3)

відіграє ключову роль у балансі холестеролу [199]. Для зразків, котрі були класифіковані як агресивний РПЗ, зміни були виявлені в 3-х або більше маркерних генах (100% – чутливість і 97% – специфічність). Коефіцієнт Джіні був у інтервалі 0.93–1.00 (рис. 9.4 (б)).

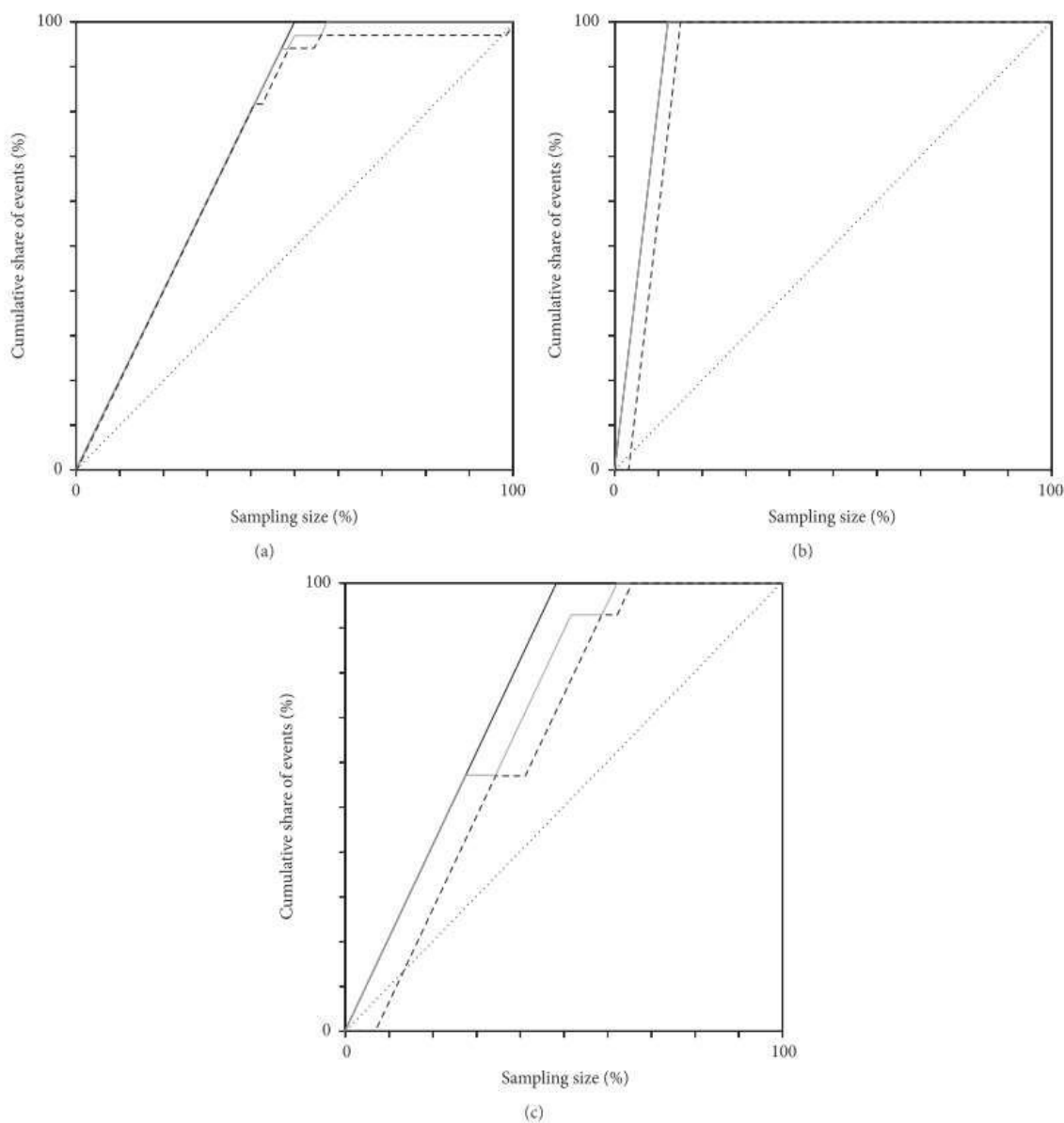


Рис. 9.4 (а, б, с) Діаграми для 3-х прогностичних моделей пухлин простати (на основі лінійної регресії)

а – виявлення пухлин простати;

б – виявлення агресивного раку простати;

с – розрізнення раку простати і ДГПЗ.

Суцільна чорна лінія – ідеальна крива; суцільна сіра і пунктирна чорна лінії окреслюють довірчий інтервал.

Sr – специфічність; Sn – чутливість.

Таблиця 9.3

Частота метилування/делецій при агресивному, неагресивному раку передміхурової залози та її доброякісній гіперплазії

Gene/locus	Methylation/deletion frequency, %		
	Aggressive	Adenoma and nonaggressive cancer	P value
<i>LOCA44/ SETD5</i>	100 (4/4)	10 (3/29)	<0.001
<i>OSBPL10/ZNF860</i>	100 (4/4)	7 (2/29)	<0.001
<i>CLCN2</i>	100 (4/4)	7 (2/29)	<0.001
<i>PRSS42/MYL3</i>	100 (4/4)	0 (0/29)	<0.001
<i>VHL</i>	73 (3/4)	0 (0/29)	<0.001
<i>BBX</i>	100 (4/4)	17 (5/29)	0.003
<i>LMCD1</i>	100 (4/4)	21 (6/29)	0.005
<i>CMTM6</i>	100 (4/4)	21 (6/29)	0.005
<i>FAM19A4</i>	100 (4/4)	21 (6/29)	0.005

При порівнянні зразків неагресивного РПЗ зі зразками ДГПЗ, було ідентифіковано 6 генів/локусів із суттєвою різницею у змінах (табл. 9.4).

Таблиця 9.4

Частота метилування/делецій при раку передміхурової залози порівняно з доброякісною гіперплазією передміхурової залози

Gene	Methylation/deletion frequency, %		
	Adenoma	Cancer	P value
<i>CAND2</i>	47 (7/15)	0 (0/14)	0.006
<i>DATA2</i>	20 (3/15)	71 (10/14)	0.009
<i>FAM19A4</i>	40 (6/15)	0 (0/14)	0.017
<i>KY</i>	60 (9/15)	14 (2/14)	0.021
<i>ALDH1L1</i>	33 (5/15)	79 (11/14)	0.025
<i>MAP4</i>	33 (5/15)	0 (0/14)	0.042

Для диференційної діагностики ДГПЗ і РПЗ автором запропоновано п'ять генів/локусів (*FAM19A4*, *CAND2*, *MAP4*, *KY* і *LRRC58*) з чутливістю

93% і специфічністю 73%. Коефіцієнт Джіні був у інтервалі 0.61–0.87.

Ген *FAM19A4* (3p14.1) кодує хемокін-подібний протеїн ТАFA4. Метилювання *FAM19A4* виявлено при раку шийки матки [289] і молочної залози [229]. *FAM19A4* є потенційним геном супресором росту пухлин. Ген *CAND2* (cullin-associated and neddylation-dissociated 2 protein) (3p25.2) може бути регулятором транскрипції і відігравати роль у формуванні убіквітин-лігазного комплексу [281]. Ген *MAP4* (microtubule-associated protein 4) (3p21) стабілізує мікротубули та контролює їх динаміку в мітозі. Стосовно ролі генів *KY* (kyphoscoliosis peptidase) (3q22.2) і *LRRC58* (leucine-rich repeat-containing protein 58) (3q13.33) у розвитку РПЗ, як і для генів *FAM19A4*, *CAND2* і *MAP4*, відомостей немає (рис. 9.4 (с)).

На наступному етапі був здійснений **біоінформативний аналіз** (NEA network enrichment analysis) генів в пухлинах простати, що підлягали вивченню. Він виявив зв'язок деяких генів з міжклітинними вузлами, які є важливими у формуванні пухлин (наприклад, фокальна адгезія). На рис. 9.5 (а) відображено цей функціональний зв'язок генів. Шляхами метаболічного синтезу глікана і кератина, а також з сигналінгом цитокінів показана також наявність сайтів зв'язування для фактору транскрипції GATA2 у промоторах генів (<http://genome.ucsc.edu/> і HTRIdb database). Крім того, доведено функціональний зв'язок *KY* і *MAP4* у FunCoup network). Для багатьох генів із сигнальних шляхів адгезії відомі експериментальні підтвердження зв'язку з фактором транскрипції LMCD11 (HTRIdb database) (рис. 9.5 (б)).

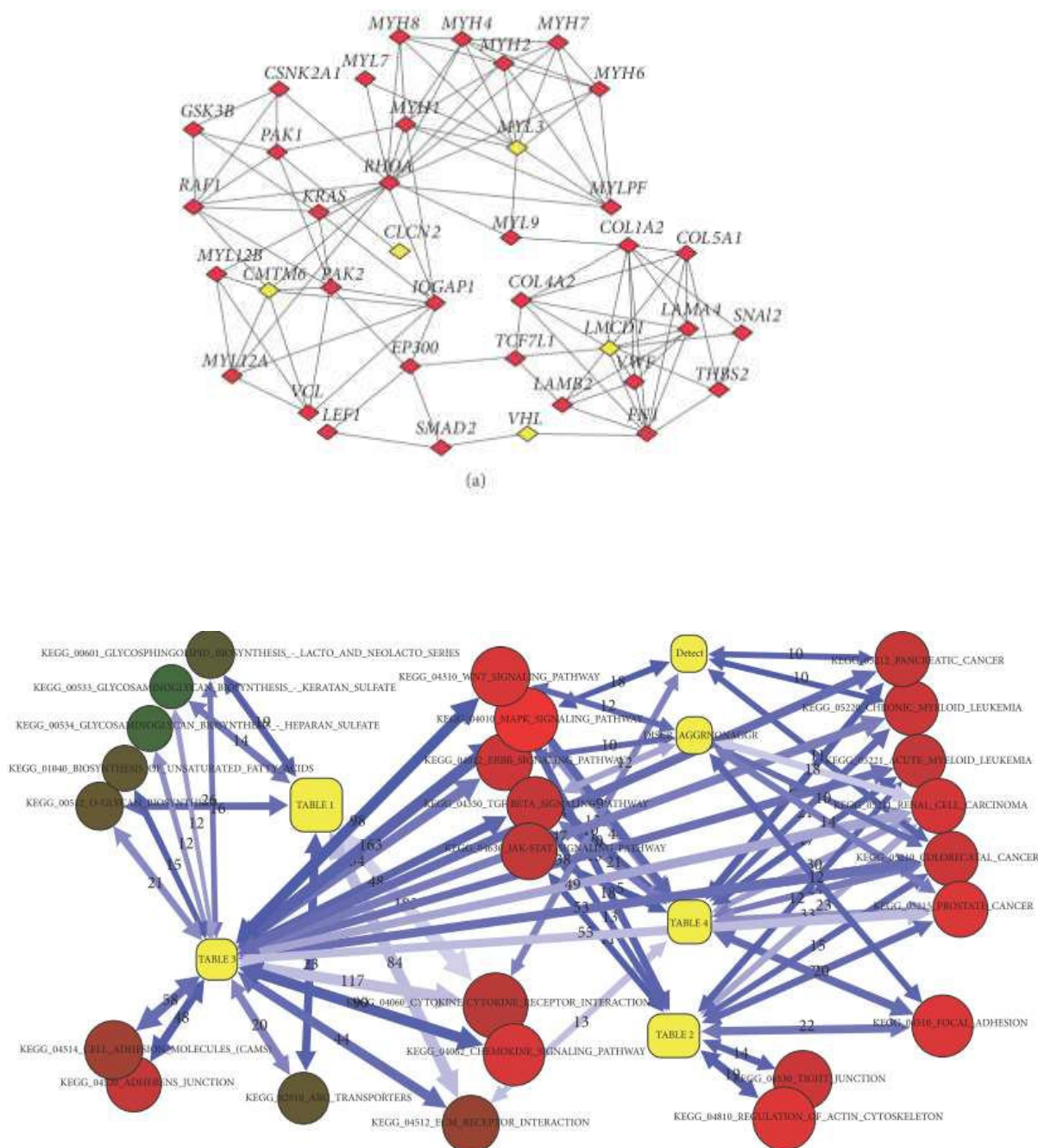


Рис. 9.5 NEA (network analysis) наборів потенціальних маркерів

(а) взаємозв'язок генів із табл. 9.2 (жовтий колір) і генів із KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) - сигнальних шляхів, які пов'язані з адгезією (загальною, фокальною, щільним контактом) (червоний колір).

(б) Схематичне зображення функціональних взаємодій між наборами потенційних маркерів (жовтий колір) і KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) – шляхів з використанням NEA (network analysis). Числами позначено кількість окремих ланок взаємодій між генами. Інтенсивність кольору відображає статистичну значущість взаємодій. Кожний взаємозв'язок

базується не менше ніж на 10-ти індивідуальних взаємодіях генів ($P < 0.01$). Кольорові кола відображують різні аспекти сигнальних шляхів, з якими пов'язані потенційні маркери.

У результаті подальшого кластерного аналізу нами відібрані гени-кандидати для дискримінації різних стадій раку. А саме, запропоновано 16 потенційних маркерів для розрізнення та діагнозу пухлин простати з високою достовірністю (високоточного раннього виявлення раку простати; розрізнення аденом і карцином та агресивного і неагресивного раку простати. Отримані дані представлені в (табл. 9.5). За результатами порівняльного аналізу ілюстративного матеріалу відносно злоякісних пухлин підтверджена ефективність і перспективність залучення нового методу NotI-мікрочіпів для масштабного скринінгу генетичних та епігенетичних змін геному з метою виявлення потенційних генів-супресорів росту пухлин. Крім того, об'єктивізований набір онкомаркерів для ранньої діагностики пухлин різного походження, диференційної діагностики злоякісних новоутворень, прогнозування перебігу онкологічного процесу та опосередково для вдосконалення терапевтичних заходів.

Таблиця 9.5

Набір маркерів для виявлення та розрізнення агресивних і неагресивних злоякісних пухлин простати та аденом

Результати диференціації	Набір маркерів
Виявлення аденом, карцином та агресивних карцином	<i>BHLHE40, FOXP1, LOC285205, ITGA9, RBSP3, FGF12</i> Sp = 94 ± 4% Sn = 95 ± 4% P < 0,01
Розрізнення аденом і карцином	<i>FAM19A4, CAND2, MAP4, KY, LRRC58</i> Sp = 73 ± 11% Sn = 93 ± 7% P < 0,01
Розрізнення агресивних карцином від інших пухлин	<i>LOC440944/SETD5, VHL, CLCN2, OSBL10/ZNF860, LMCD1</i> Sp = 97 ± 3% Sn = 100% P < 0,01

Примітка: Sp - специфічність, Sn – чутливість.

Таким чином, в результаті проведеного дослідження запропоновано обґрунтований набір потенційно нових маркерів для вивчення та диференціації пухлин простати різних патоморфологічних характеристик.

Висновки до розділу 9

Доведена перспективність залучення методу *NotI*-мікрочіпів для виявлення потенційних генів-супресорів росту пухлин, результати якого дозволили запропонувати 16 маркерів для виявлення пухлин простати з подальшою їх диференціацією.

За результатами *NotI*-мікрочіпів доведено, що гіперметилування генів (*GATA2* та *LMCD11*) є важливим біомаркером онкогенеза і відбиває механізм інактивації при раку простати.

Встановлено, що високий рівень метилування/делецій асоціюється із зниженням експресії генів (*BHLHE40*, *BCL6*, *ITGA9*).

Для виявлення пухлин передміхурової залози запропоновано обґрунтовану панель із 6-ти генів/локусів: *BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL (RBSP3)*, *FGF12*.

Для виявлення агресивного РПЗ запропонована панель із 5-ти локусів: *LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1*.

З метою диференційної діагностики між неагресивним перебігом РПЗ та ДГПЗ ідентифіковано 6 генів/локусів: *CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY*, *ALDH1L1*, *MAP4*.

Матеріали даного розділу опубліковані:

1. Григоренко ВН, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СН, Данилец РО, Викарчук МВ. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического лечения. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2014; 6: 32-36.

2. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Сайдакова НО. Нові імуногістохімічні маркери раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії. *Здоров'є людини*. 2014; 2(49) :110-114.
3. Возіанов СО, Кашуба ВІ, Григоренко ВМ, Гордіюк ВВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Вікарчук МВ. Ідентифікація нових діагностичних маркерів раку передміхурової залози за допомогою NotI-мікрочипів. *Клінічна хірургія*. 2016; 4: 54-57.
4. Dmitriev A, Rosenberg E, Krasnov G, Gerashenko G, Gordiyuk V, Pavlova T, Danilets R, et al. Identification of Novel Epigenetic Markers of Prostate Cancer by NotI-Microarray Analysis. *Hindawi Publishing. Disease Markers*. 2015, Article ID 241301, 13 pages [http // dx.doi.org/10.1155/2015/241301](http://dx.doi.org/10.1155/2015/241301).

РОЗДІЛ 10

РОЗРОБКА МОДЕЛЕЙ СКРИНІНГ-ДІАГНОСТИКИ ТА ВЕРИФІКАЦІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Згідно визначеної в розділі 2 методології побудови логістичної моделі важливим ключовим моментом є з'ясування величини функції середньої умовної імовірності, що притаманні конкретному значенню концентрації кожного із 14 біомаркерів, які підлягали вивченню в ході виконання роботи, для визначення РПЗ. На попередніх етапах вони були обґрунтовано доведені. Тому, по завершенню, виникла потреба статистичної перевірки їхньої достовірності стосовно верифікації РПЗ, що, безпосередньо, й окреслило це питання, як мету даної складової дослідження.

Результати підрахунків, що здійснювались ітеративними математичними методами обробки даних за спеціальними комп'ютерними програмами, та їх інтерпретація представляється нижче послідовно відносно окремого біомаркера. Тобто, за таких умов отримуємо статистичне підтвердження реальної ідентифікації РПЗ при об'єктивізованому мінімізованому значенні критичної величини вмісту в крові чи постмасажній сечі того чи іншого біомаркера.

Графік, що представлений на рис. 10.1, демонструє ймовірність достовірного визначення РПЗ з чіткою концентрацією біомаркера **зПСА** в крові. При цьому його довірчі інтервали, котрі на ньому накреслені нижньою та верхньою кривими, визначаються статистично значущими змінними лоджиту кожного значення зПСА з імовірністю $p = 0,95$. Згідно даним рис. 10.1 виявляється, що при критичному значенні біомаркера в 4 нг/мл міра достовірності виявлення патології знаходиться в межах 40 – 65% при середньому – 55%, тобто в більшій половині випадків. Варто звернути увагу на концентрацію зПСА 20,0 нг/мл. В цих випадках точність діагностики досягає 90% при мінімальній величині похибки. Проте, виходячи із

поставленого завдання, було одержано підтвердження значення саме критичної величини (4,0 нг/мл) біомаркера зПСА, як мінімальної, що здатна забезпечити діагностику захворювання.

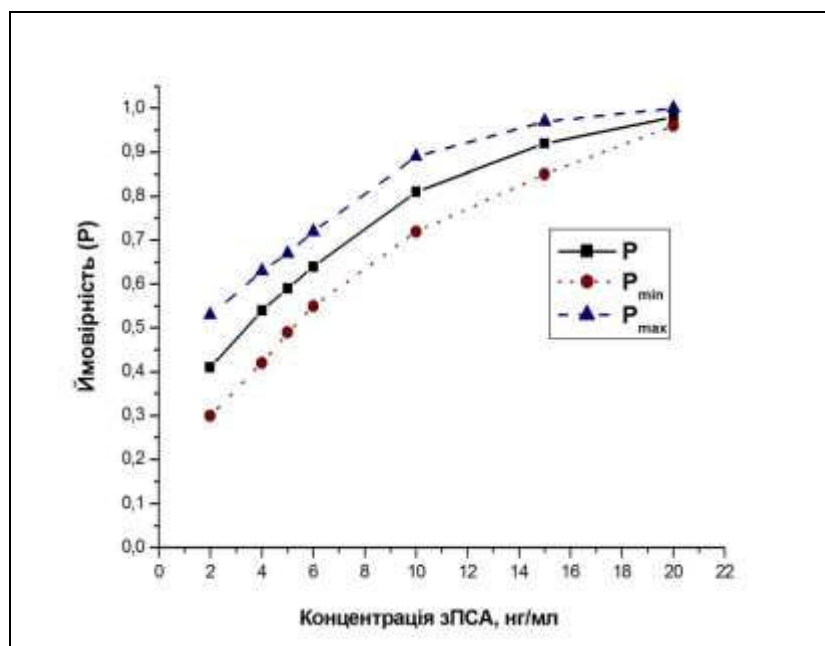


Рис. 10.1 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації зПСА в крові пацієнтів

На рис. 10.2 показана залежність зміни ймовірності визначення РПЗ від концентрації **вПСА** в крові. Акцентуємо увагу на пороговому, визначеному як критичне, її значення в 1 нг/мл. Ймовірність верифікації РПЗ коливалась при цьому в межах 41 – 61% із медіаною понад 50%. Детальний аналіз кривих графіку свідчить, що суттєві межові коливання величин, стають більшими із зростанням вмісту вПСА. Крім того, вони очевидно перевищують ті, що притаманні зПСА. За таких умов, звісно, вагомість біомаркера зменшується. Вона уступає попередньому маркеру також, з огляду на те, що, навіть, при максимальній величині рівній 6,0 нг/мл вірогідність встановлення РПЗ становила від 60% до 85% при медіані 70%.

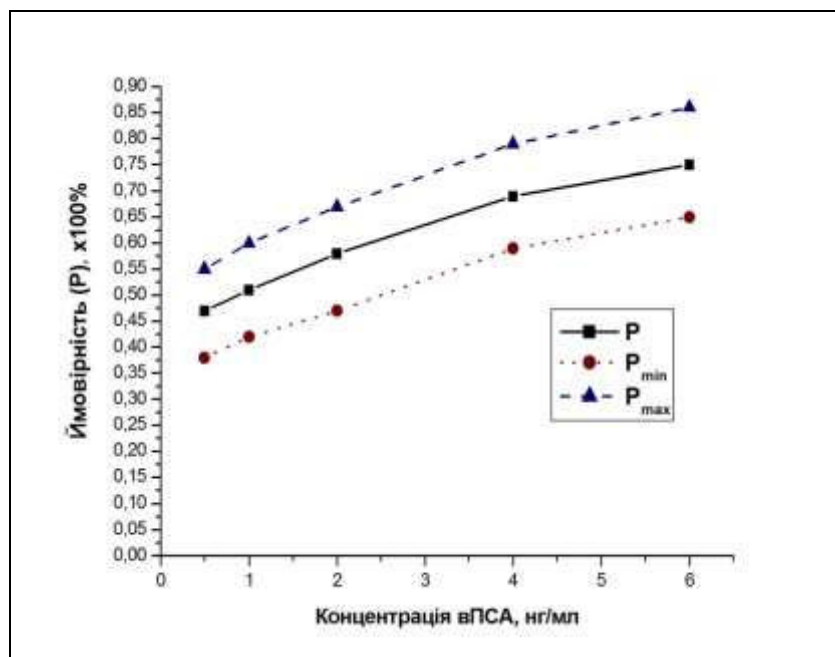


Рис. 10.2 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації вПСА в крові пацієнтів

Дані подібного вивчення прогностичного значення біомаркера % вПСА в крові в залежності від його вмісту представлені на рис. 10.3.

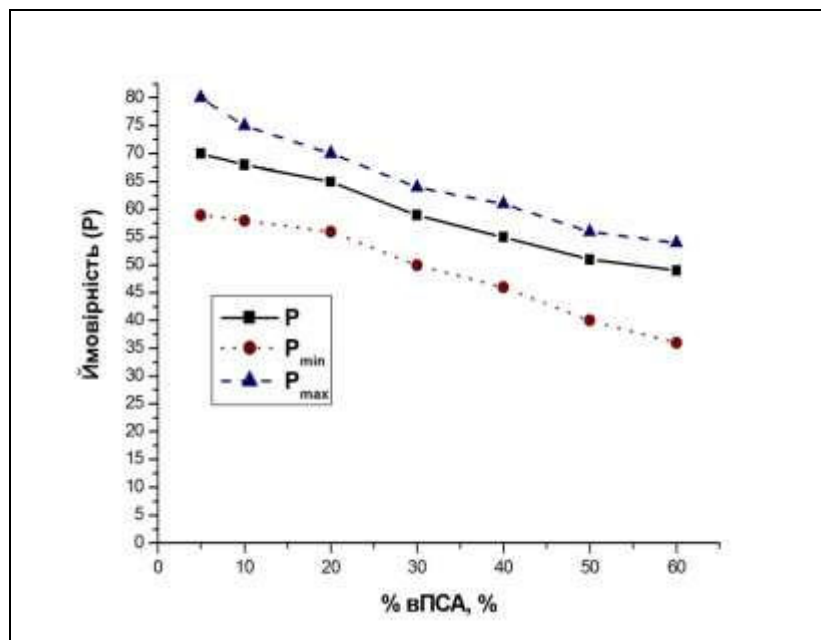


Рис. 10.3 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації % вПСА в крові пацієнтів

За ним доводиться, що визначена раніше величина критичного значення тесту в 25% є оптимальною. При ній ймовірність вірного діагнозу перебуває в межах 55% – 68% при медіані 65%. Не розглядаючи вищі значення, оскільки при них має місце очевидне зниження такої можливості, звернемось до менших значень. Як видно, при тесті рівному 5% медіана складала 70%, тобто практично була близькою до визначеної вище, коливання ймовірності встановлення РПЗ перебувало в межах від 58% до 80%, що свідчить про більшу можливість отримати хибно позитивні результати. Підсумовуючи та порівнюючи результати можна з впевненістю віддавати перевагу біомаркеру % вПСА, ніж зПСА і, тим більше, вПСА, що узгоджується з подібним висновком за даними попередніх досліджень.

Наступним діагностичним тестом був біомаркер **[-2] проПСА** в крові. Графік залежності його концентрації в аспекті точності діагностики РПЗ дозволяє ще раз визначитись в оптимально мінімізовані її величині (рис. 10.4).

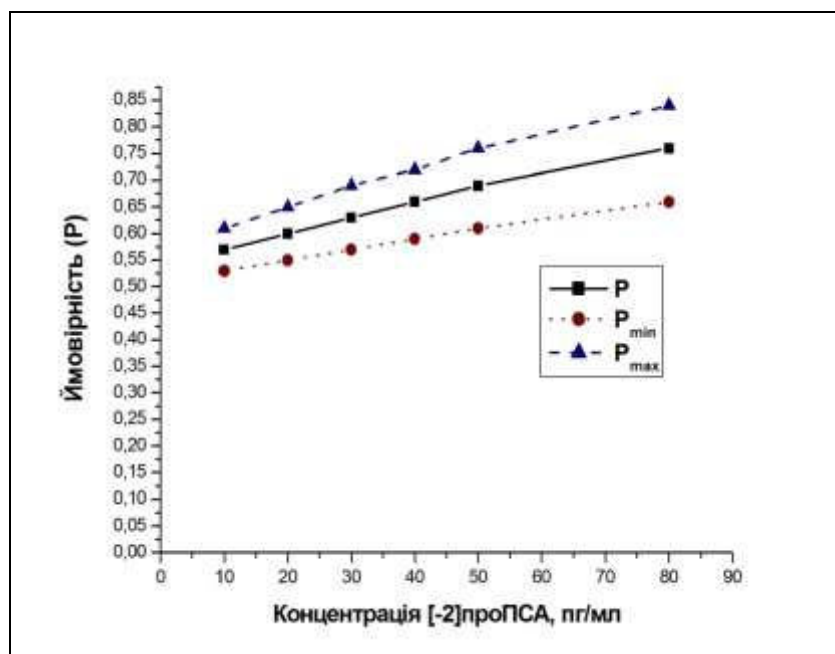


Рис. 10.4 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації **[-2] проПСА** в крові пацієнтів

Оскільки на попередньому етапі вона була обґрунтовано обраною 30 нг/мл, приймемо її за основу для порівняння. При зазначеному критичному значенні (30 нг/мл) ймовірність ідентифікації захворювання перебувала в діапазоні 57 – 69%, медіана становила 64%. При зменшенні цієї величини до 20 нг/мл, доцільність чого приваблює з точки зору практичної урології, відповідні дані склали 55 – 62% та 59%. Порівняльний аналіз свідчить про перевагу першої величини, при якій, не дивлячись на меншу амплітуду коливання, ймовірність точності діагностики суттєво вища.

Відносно тесту **% [-2] проПСА** в подібному контексті можна сказати наступне. При критичній концентрації біомаркера в крові на рівні 2,5% мінімальна і максимальна його ймовірність визначення РПЗ дорівнювали 62% та 67% відповідно, при медіані 64%, що підтверджується даними на рис. 10.5. Якщо зменшити порогову величину до 2,0%, то зазначені показники становили 57 – 67% та 61%. Тобто при достатньо близькій між собою величині медіани, спостерігається в 2,5 рази ширший діапазон можливих хибних висновків.

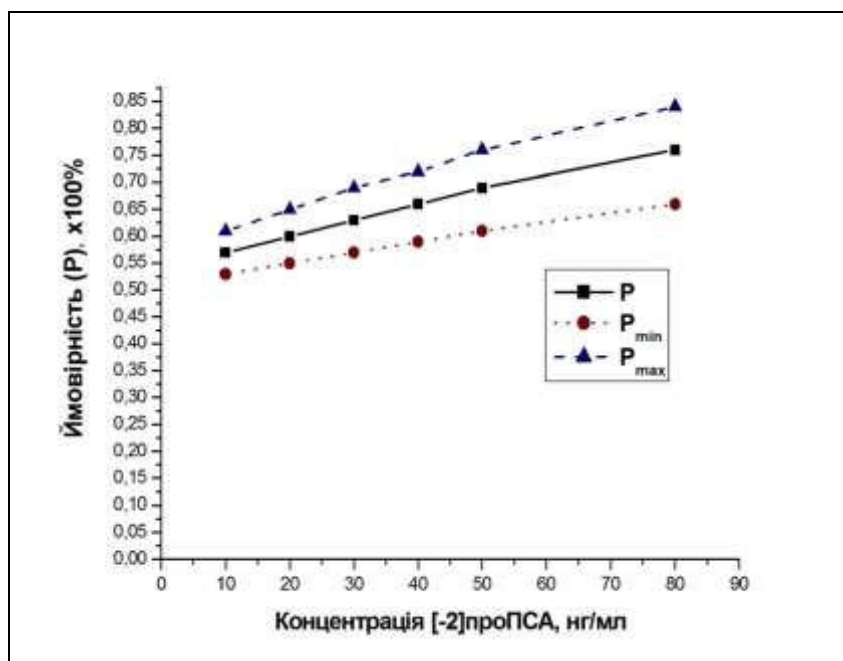


Рис. 10.5 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації **% [-2] проПСА** в крові пацієнтів

Варто зазначити, що найбільшій надійності біомаркер досягає при 5%, коли медіана – 80%, а діапазон коливань 78 – 82%. Результати порівняння показників до даних тесту [-2] проПСА, при якому вони становлять 78% та 64 – 83% при 80 нг/мл, свідчать про пріоритетність використання % [-2] проПСА. Більше того, наведені дані по цьому тесту в аспекті відповідних показників усіх, попередньо проаналізованих біомаркерів, дозволяє признати його першість.

Особливу увагу привертає до себе **Індекс здоров'я простати**, який будучи інтегрованим із декількох тестів, апріорі повинен виділятися за властивостями поміж інших. Таке положення знайшло обґрунтування. На рис. 10.6 представлена залежність ймовірності верифікації РПЗ від величин показника. Як видно, при визначеній критичній величині тесту в 43 у.о. точність діагностики становила 75% і вона така, яка досягалася лише при максимальних концентраціях попередніх двох біомаркерів ([-2] проПСА та % [-2] проПСА), що обґрунтовані були як ліпші за інші (зПСА, вПСА та % ПСА). При цьому діапазон коливань в своїй різниці (68 – 82%) був також меншим в 5 разів, ніж при [-2] проПСА (64 – 83%).

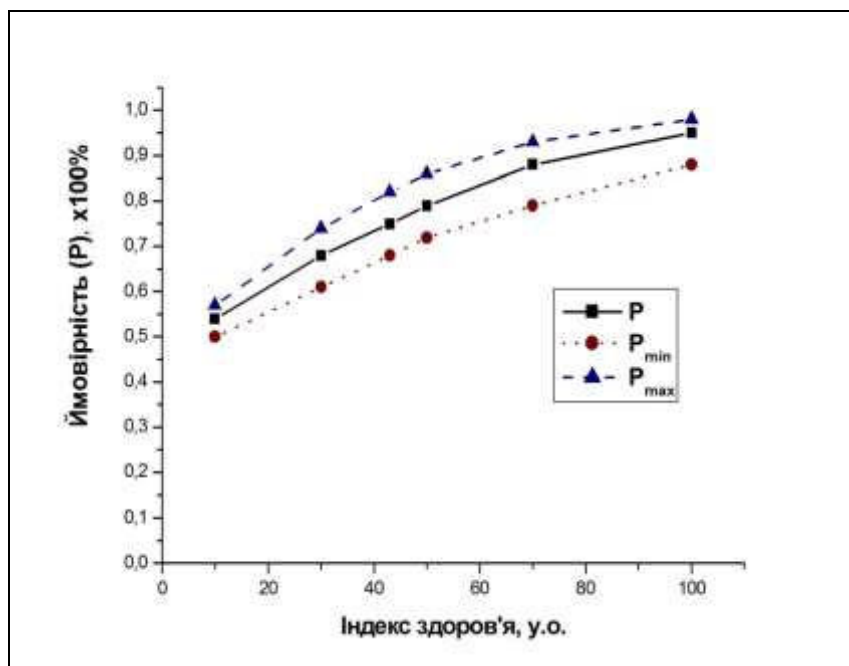


Рис. 10.6 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від величини Індексу здоров'я в крові пацієнтів

Як свідчать дані співставлення відповідних показників по біомаркеру **ПСАГ** в крові, то його значення в ймовірності точності диференційної діагностики РПЗ представляється найменшим (на рис. 10.7). Згідно графіку на рис. 10.7, при критичній концентрації $0,2 \text{ мг/мл} \times \text{см}^3$, точність визначення патології по медіані – 57% при межах коливань в 52 – 66%. За умов зменшення порогу до $0,15 \text{ мг/мл} \times \text{см}^3$ при незначному зменшенні медіани до 55% суттєво збільшується. Коридор хибних діагнозів (49 – 62%), що є не виправданим.

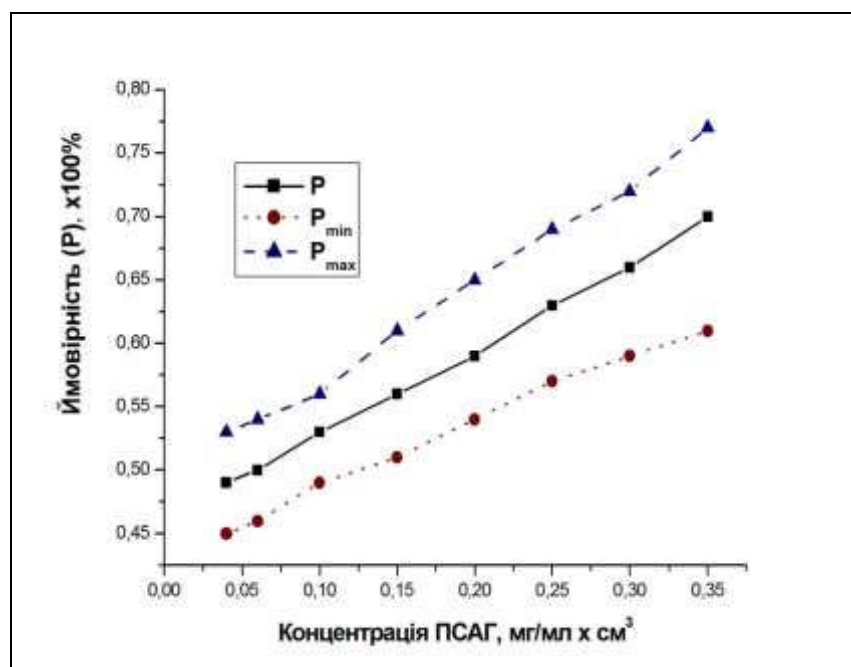


Рис. 10.7 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від величини ПСАГ в крові пацієнтів

Таким чином, за представленим вище аналізом семи біомаркерів крові, найбільш перспективним слід вважати індекс здоров'я простати.

Нижче проаналізуємо сім біомаркерів постмасажної сечі, першим з яких буде **РСАЗ**. Особливості залежності ефективності його застосування від величин вмісту простежуються за даними рис. 10.8.

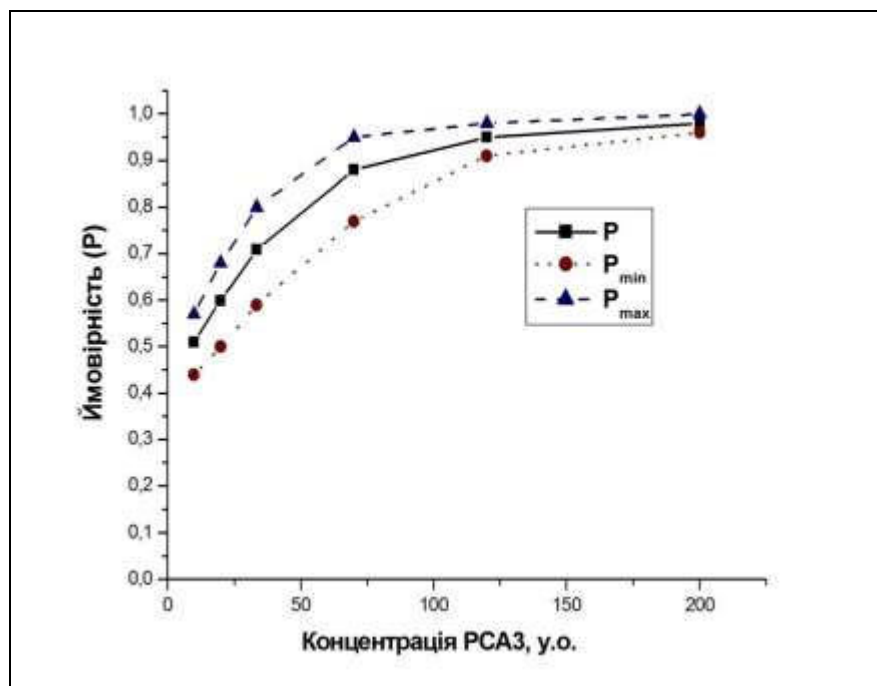


Рис. 10.8 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від величини РСА 3 в постмасажній сечі пацієнтів

На тлі їхньої лінійної підпорядкованості звернемо увагу на визначене критичне порогове значення РСА3 в 33,4 у.о.. Вона є мінімальною при максимально кращих показниках ймовірності визначення РПЗ. Так, його величина становила 73% при коливаннях від 59% до 80%. Для додаткового підтвердження доцільності вибору вказаного критичного значення відмітимо, що при меншому вмісту біомаркера ймовірність знижується до 60%, а діапазон змін знаходиться в межах 50 – 70%.

Згідно визначеному на попередніх етапах роботи рангового розподілу за надійністю тесту, **цитрат**, як біомаркер постмасажної сечі, був наступним після РСА3. Розглянемо його властивості при встановленому критичному значенні його вмісту рівному 128 мМ (рис. 10.9). При цій величині ймовірність виявлення РПЗ становила 64% при межі коливань показника від 58% до 66%. При меншому пороговому значенні цитрату (50 мМ) відповідні дані були наступними: 67% та 60 – 73%.

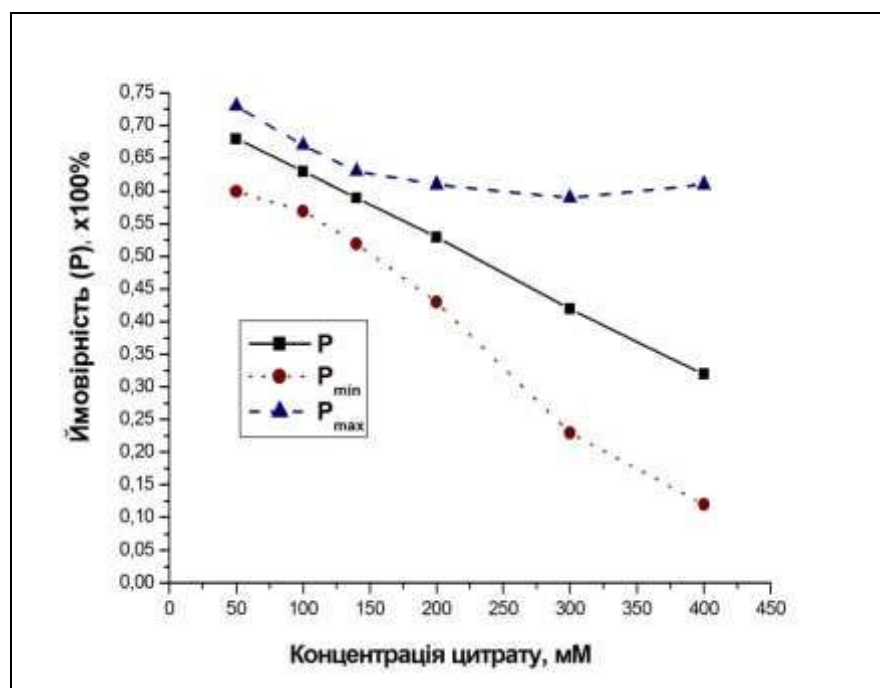


Рис. 10.9 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації цитрату в постмасажній сечі пацієнтів

При такому розкладі перевагу для клінічної практики залишаємо все ж таки за величиною 128 мМ, мотивацією для чого є менший діапазон коливань при ній, а значить меншої кількості хибних діагнозів.

Цинк, як і цитрат, за ознаками прогностичної властивості як біомаркерів РПЗ постмасажної сечі, поступається РСАЗ. Постає цинк і цитрату, оскільки при більшій медіані, за умов критично визначеної величині 5,5мМ, 69% проти 64% при цитраті, відхилення від середньої на 25 одиниць (конкретні межі 55 – 80%) свідчать про значний відсоток можливих хибних випадків діагностики РПЗ. На відміну при цитраті різниця межових значень була в 3 рази меншою. Залежність між концентрацією цинку в постмасажній сечі та ймовірністю визначення РПЗ подана на рис. 10.10.

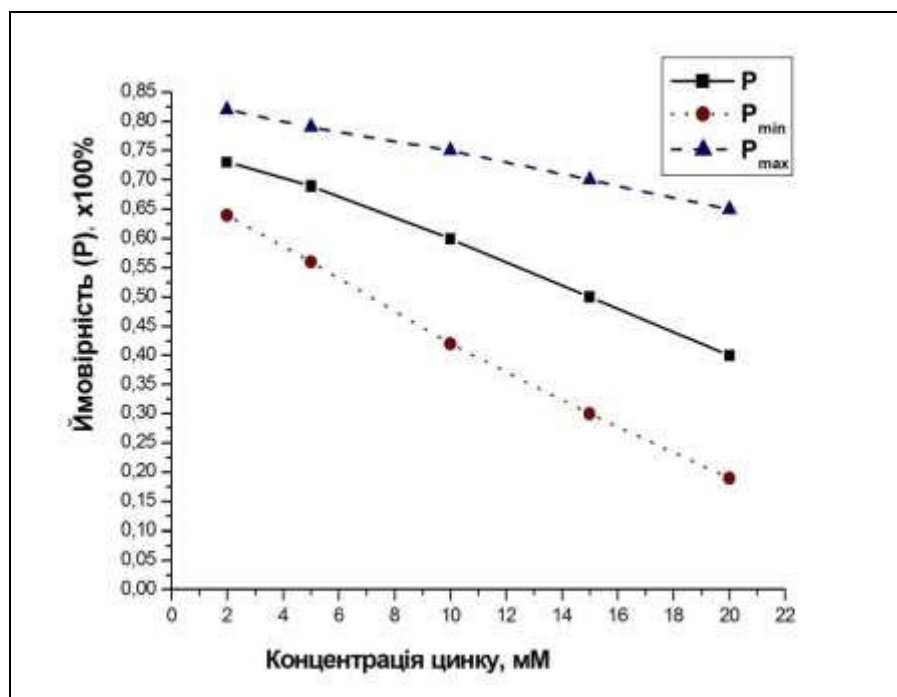


Рис. 10.10 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації цинку в постмасажній сечі пацієнтів

При вивченні біомаркеру **саркозину** в постмасажній сечі при критичній його концентрації 13 мкМ виявилось, що дані прогностичної ймовірності щодо визначення РПЗ також дещо подібні до таких при цитраті. Величини медіани у них близькі і становили 67% проти 64% при цитраті. Тільки відмінність діапазону від мінімальних до максимальних величин показника дозволяє віддати перевагу останньому. Так, межові значення при саркозину дорівнювали 62 – 73%, тоді як при цитраті 58 – 66%. Тобто при даному тесті більша вірогідність хибних діагнозів порівняно із цитратом. Наведені відмінності проілюстровані на рис. 10.11, де представлена залежність між вмістом саркозину та ймовірністю визначення захворювання. Як видно, вона має лінійний характер. На кривій чітко видно, що критична величина (13 мкМ) є мінімальною оптимальною для досягнення максимальної частоти вірної діагностики.

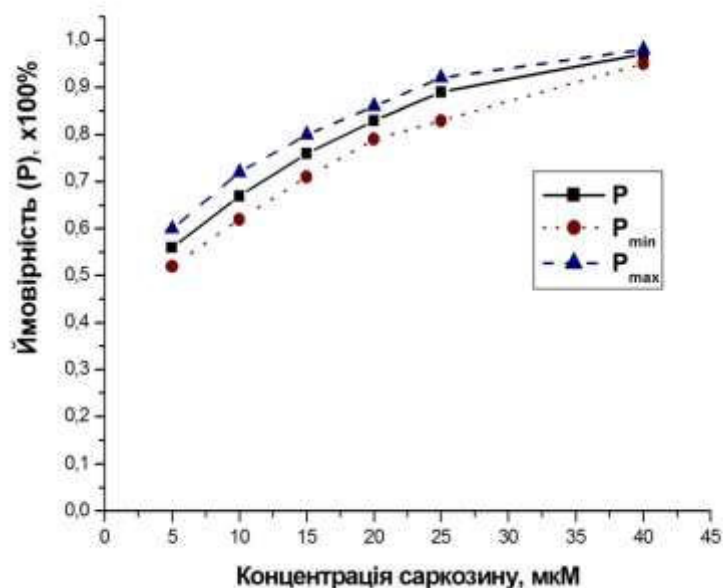


Рис. 10.11 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації саркозину в постмасажній сечі пацієнтів

Наступний біомаркер **спермін**, при визначеній критичній величині вмісту в постмасажній сечі рівною 73мМ, дуже близький за своїми прогностичними властивостями до саркозину при його критичній величині в 13 мкМ. Ймовірність діагностики за таких умов становила по медіані 68% та 67% відповідно. Проте, мінімальні та максимальні значення кожного з них суттєво відрізнялись. При сперміні вони становили 45% та 83%, тоді як при саркозині 62% та 73% відповідно. Як видно, в останньому випадку, при використанні саркозину, принаймі, в 3,4 рази менше випадків хибної діагностики. За цією ознакою спермін уступає саркозину, як біомаркеру РПЗ. Характер залежності величин вмісту сперміну та ймовірності визначення захворювання можна простежити на рис. 10.12.

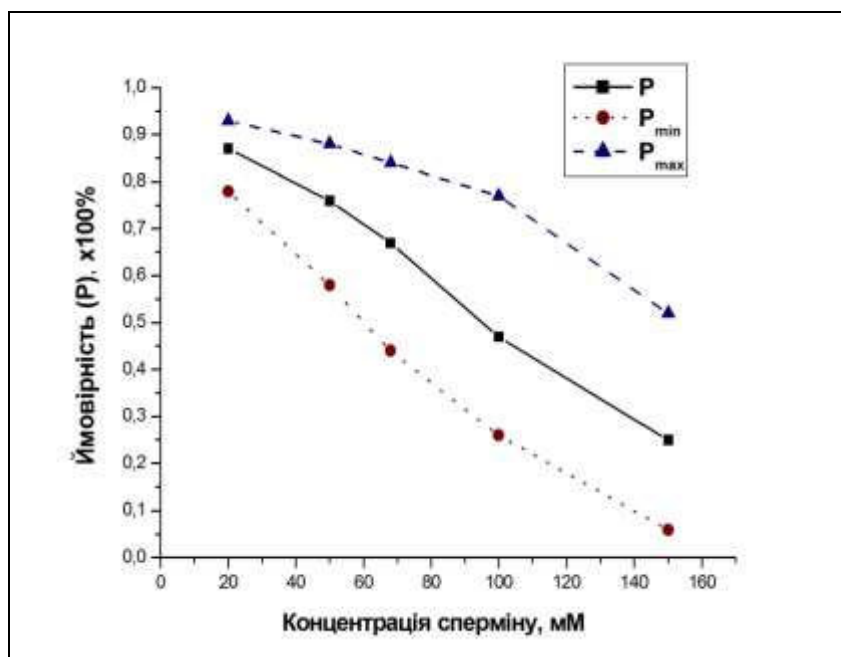


Рис. 10.12 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації спермину в постмасажній сечі пацієнтів

Біомаркер РПЗ – **кисла фосфатаза** в постмасажній сечі, за своєю ймовірністю його виявлення, не відрізняється за середнім значенням показника від цитрату. В обох випадках він дорівнює 64%, що видно на рис. 10.13. Тобто, при визначеній критичній концентрації 9 моль/л вірогідність діагностики РПЗ становить 64%. При цьому межі діапазону розмаху показника 49 – 72% значно більші, ніж при цитрату (58 – 66%), що власне й вирішує перевагу останнього біомаркера. Зростання вмісту кислої фосфатази супроводжується зворотною залежністю з частотою виявлення РПЗ.

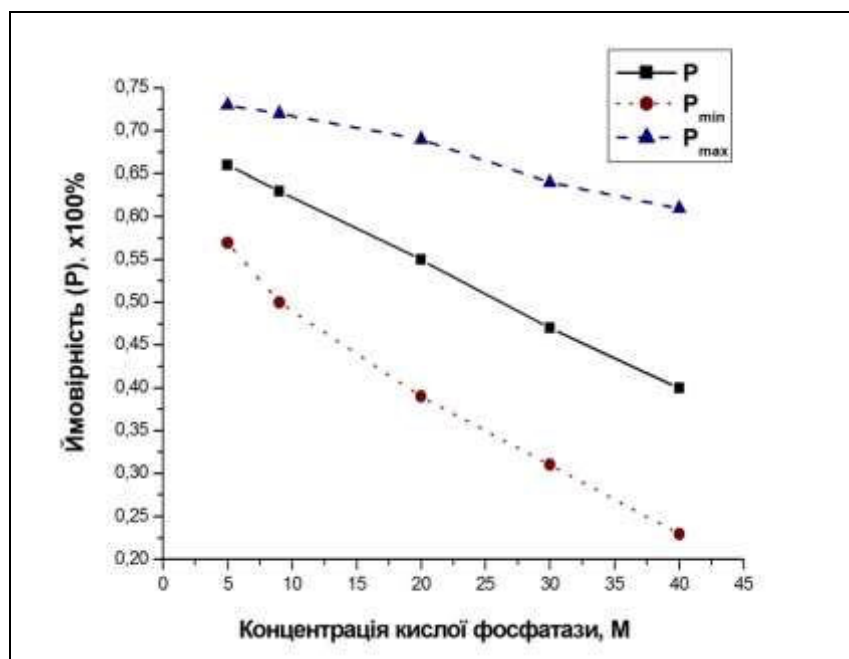


Рис. 10.13 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації кислої фосфатази в постмасажній сечі пацієнтів

Міоїнозитол, як біомаркер РПЗ в постмасажній сечі, виділяється поміж інших за ймовірністю визначення РПЗ (рис. 10.14). При критичному пороговому значенні 15,5 мМ, що був визначений в процесі виконання роботи, показник становив 77% і зменшується із збільшенням концентрації. Проте, вагомість його зменшується за рахунок частоти можливих хибних висновків, що обумовлюється значним референтним діапазоном, який перебуває в межах 60 – 87%. За таких умов даний біомаркер набуває значення для практичного використання, як універсальна модель, коли за допомогою одного теста забезпечується ефект ідентичний застосуванню двох одночасно.

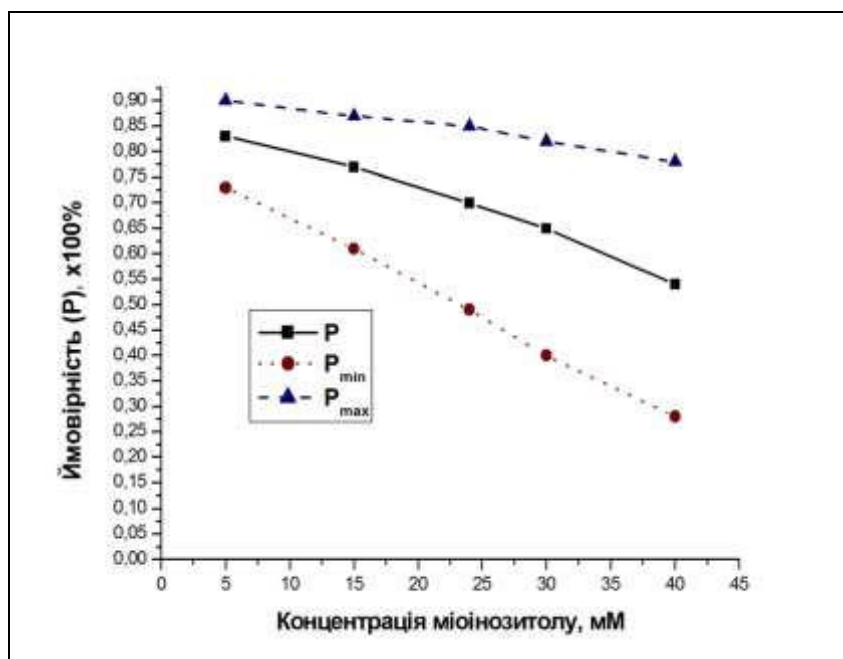


Рис. 10.14 Ймовірність визначення РПЗ в залежності від концентрації міоїнозиту в постмасажній сечі пацієнтів

За аналітико-синтетичним аналізом результатів, представлених в цьому розділі, а також отриманих раніше та викладених в попередніх, що є одним у своїй спрямованості раннього виявлення РПЗ, складається деталізоване системне уявлення відносно інформації кількісного та якісного змісту по біомаркерам, яка логічно пов'язана і доповнює одна одну. Оскільки фактично ґрунтується на таких даних, стає можливою побудова моделей, на підставі яких власне забезпечується питання діагностики. Таким чином, модель, будучи інструментом системного аналізу, стає засобом оптимального вибору для досягнення мети.

Мультиваріабельні логістичні моделі створюються шляхом комбінування незалежними змінними з тим, щоб отримати максимальну достовірність, в даному випадку визначення РПЗ. Головним завданням операції є досягнення певної насиченості моделі, коли додавання будь-якої незалежної змінної вже не може покращити її ефективності.

Більш простим підходом слід вважати використання індивідуальних ROC-кривих та створення їх комбінацій. Головним показником, що вказує на

посилення ефективності моделі, є поява перетину у ROC-кривих, котрий з'являється, коли ROC-крива початкового біомаркера накладається на ROC-криву другого, тобто додаткового біомаркера. В цьому разі результуюча ROC-крива буде являти собою гібрид, утворений з двох часток базових кривих, оскільки для кожного спільного значення $1 - Sp$ буде обрано найкраще значення Se з двох наявних.

Через те, AUC результуючої ROC-кривої має зростати і тим самим підвищується ефективність об'єднаного біомаркера. Якщо перетину при накладанні кривих не спостерігається, то, зрозуміло, площа одного біомаркера буде знаходитись повністю всередині площі іншого біомаркера, що нівелює будь-яке посилення ефективності комбінованого біомаркера. Одним словом, за результатами даних лабораторного обстеження ефективність визначення РПЗ за допомогою одного біомаркера, що характеризується найбільшою AUC під ROC-кривою, ідентично застосуванню одночасно двох біомаркерів з цією ж метою. В цьому ж аспекті підкреслимо доведене вище значення властивостей індекса здоров'я простати, %[-2]проПСА та [-2]проПСА, як біомаркерів в крові, а також міоінозитулу, цинку, цитрату – біомаркерів постмасажної сечі. Перераховані біомаркери презентуються як уніваріабельні моделі.

Такий підхід значно спрощує процедуру пошуку оптимальних мультivarіабельних моделей та створення відповідних біомаркерних панелей. В процесі роботи були порівняні між собою всі пари біомаркерів та їх більш складні комбінації.

В результаті випробування нових біомаркерів дало змогу вибрати серед них РСАЗ та ІЗ і створити відповідну модель РСАЗ+ІЗ. Візуально характеристика її прогностичної сили щодо визначення РПЗ подана на рис. 10.15.

Додавання до цієї моделі будь-якого іншого біомаркера крові або сечі не збільшує площі результуючої ROC-кривої і тим самим не змінює насиченості

моделі. Слід додати, що чутливість її досягає 86% і більша на 31% за традиційну (рис. 10.16).

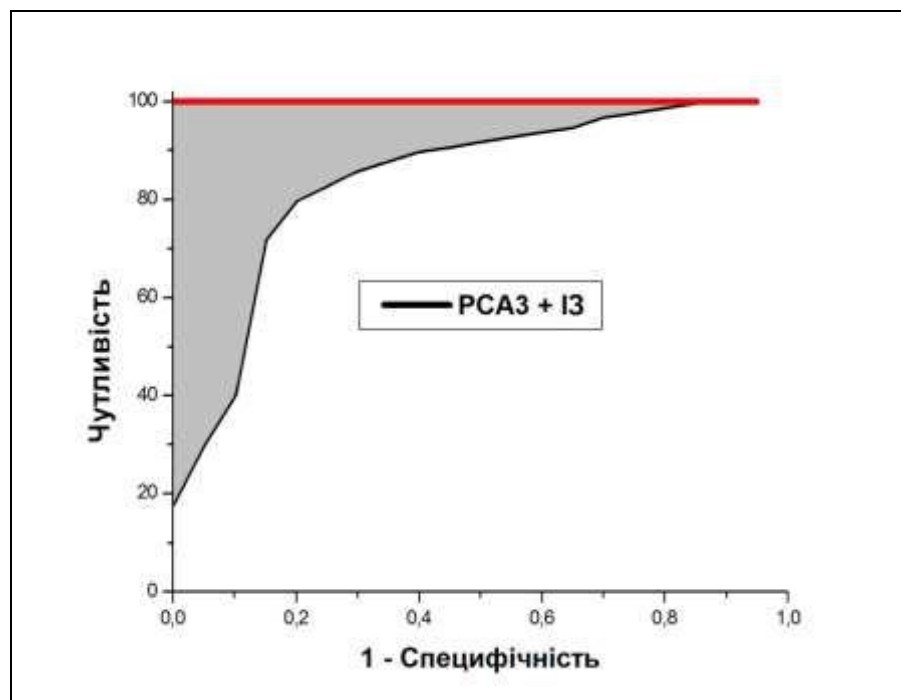


Рис. 10.15 Візуальна характеристика прогностичної сили панелі біомаркерів PCA3+I3 щодо визначення РПЗ

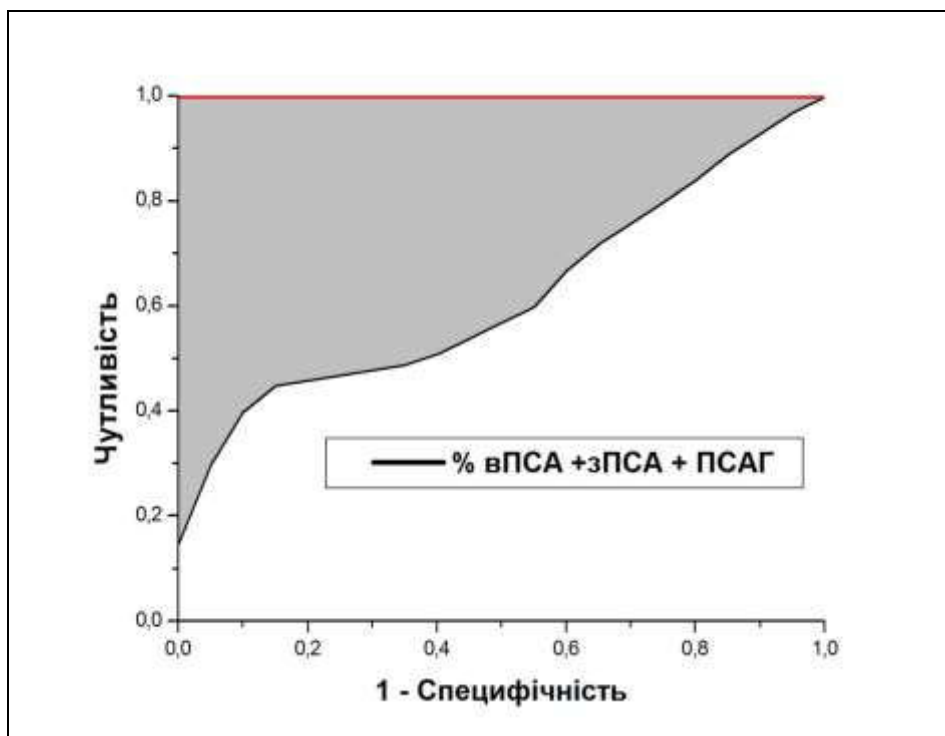


Рис. 10.16 Візуальна характеристика прогностичної сили панелі біомаркерів крові % вПСА+зПСА+ПСАГ щодо визначення РПЗ

Таким чином, проведення регресивного аналізу та побудова уніваріабельних та мультиваріабельних логістичних моделей дає змогу оцінити прогностичну ефективність окремих біомаркерів та створити комбінований показник. Для лабораторної діагностики виявлення ранньої стадії РПЗ в якості біомаркерної панелі рекомендується використовувати РСА 3 разом з ІЗП, котра на 31% перевищує за своєю прогностичною силою комбіновану панель традиційних біомаркерів зПСА, %вПСА та ПСАГ.

Висновки до розділу 10

Встановлена залежність між визначеною критичною величиною семи біомаркерів крові та семи постмасажної сечі за їх ймовірністю визначення РПЗ, підтверджена висока прогностична властивість індекса здоров'я простати, %[-2]проПСА та [-2]проПСА та міоїнозитола, саркозина, цинка відповідно, що відносить їх до уніваріабельних моделей.

Запропоновано з доведеною ефективністю мультиваріабельну модель по ранньому виявленню РПЗ, до складу якої обґрунтовано включені РСА 3 та індекс здоров'я; за своєю діагностичною точністю така комбінація дорівнювала 86% і перевищувала на 31% традиційну (зПСА, % вПСА, ПСАГ).

Матеріали розділу опубліковані:

1. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Межерицький СМ, Волков СС. Радикальна простатектомія: аналіз віддалених онкологічних результатів. *Клінічна онкологія*. 2015; 2(18): 65-65.
2. Vozianov SO, Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Banas OO, Volkov SS. Oncologic outcomes of radical prostatectomy and prognostic stratification in patients with clinically locally advanced prostate cancer. *EUREKA: Health Sciences*. 2017; 2: 30-37.
3. Возианов СА, Григоренко ВН, Шамраев СН, Данилец РО, Бардин АВ, Гурженко АЮ, Перета ЛВ. Отдаленные результаты лечения пациентов с

локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Урологія*. 2013; 1(66): 69-77.

4. Григоренко ВН, Шамраев СН, Данилец РО, Бардин АВ, Гурженко АЮ, Перета ЛВ. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии у больных по поводу локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. *Клінічна хірургія*. 2014; 3: 44-48.

РОЗДІЛ 11

РОЗРОБКА МОДИФІКОВАНОГО УРЕТРОВЕЗИКАЛЬНОГО АНАСТОМОЗУ ПРИ ЕНДОСКОПІЧНІЙ РАДИКАЛЬНІЙ ПРОСТАТЕКТОМІЇ ТА ОЦІНКА ЙОГО ФУНКЦІОНАЛЬНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Радикальна простатектомія (РПЕ) є основним методом вибору при спеціалізованому наданню хірургічної допомоги хворим з локалізованими формами РПЗ високого ризику прогресування або місцево-поширеним процесом без клінічно виявленої лімфаденопатії. Поряд із відкритим доступом проведення РПЕ все більше використовується ендоскопічна методика, яка за онкологічними та функціональними результатами має подібні показники, але забезпечує якісно кращий перебіг післяопераційного періоду, особливо це стосується больового синдрому, ранньої активізації хворого і, що саме головне сприяє зменшенню ускладнень, в тому числі нетримання сечі.

РПЕ є складною травматичною операцією, яка часто супроводжується післяопераційними ускладненнями. В зв'язку з чим актуальною залишається потреба удосконалення технології її проведення з подальшою реабілітацією. Одними із вагомих її ускладнень є нетримання сечі, яке зберігається від 3-6 до 12 міс. Для попередження і скорочення цього періоду за останні 20 років розроблено різноманітні методи формування уретровезикального анастомозу (УВА).

Проте, існуючі методи стабілізації уретровезикального анастомозу не повною мірою вирішують питання з утриманням сечі. Їх суть полягає в акуратному виділенню мембранозного відділу уретри, збереження пубопростатичних зв'язок, зшивання Arcus tendineus fasciі pelvis, реконструкції шийки сечового міхура і фасції Данонвіл'є, тобто структур, що забезпечують складний механізм континенції. В цілому ці способи передбачають створення передньої (Ногуші, Пател, Такенака) або задньої

суспензії (Рокко) уретровезикального анастомозу, а при технічній можливості – поєднане виконання двох методів.

Особливу категорію хворих складають випадки поєднання раку з доброякісною гіперплазією, що при значних розмірах ($> 80 \text{ см}^3$) останньої обтяжує виділення шийки сечового міхура та уретри в зв'язку з пролабуванням вузлів доброякісної гіперплазії передміхурової залози в порожнину сечового міхура та накладання уретровезикального анастомозу. Як наслідок – такі пацієнти мають вищий ризик нетримання сечі. Тому при збільшенні розмірів ПЗ за рахунок доброякісної гіперплазії, формування функціонального уретровезикального анастомозу має певні труднощі, які потребують окремого технічного підходу і вивчення функціональних результатів.

11.1 Технологія модифікованого уретровезикального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії

Переважає більшість хворих, у яких виявляють РПЗ мають похилий та старечий вік. Звідси очевидно, що часто асоційована із ще однією віковою хворобою – доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ). При цьому передміхурова залоза (ПЗ) може значною площею прилягати в базальному її відділі до шийки сечового міхура. Важливо, також є те, що поверхня залози при цьому, зазвичай, має неправильну форму і нерівномірну площу прилягання до шийки. Це створює труднощі, як при реконструкції шийки сечового міхура, так і формуванні уретровезикального анастомозу. Збільшення відстані між шийкою і мембранозним відділом уретри створюють натяг, що обумовлює великий ризик неспроможності анастомозу і, відповідно, загрозу нетримання сечі.

За мету було обрано створення умов і технічних можливостей формування у хворих на РПЗ із супутньою ДГПЗ модифікованого уретроцистоанастомозу шляхом проведення передньої суспензії та реконструкції шийки сечового міхура.

Основною умовою створення контентного анастомозу було акуратне і ретельне виділення максимальної довжини мембранозного відділу уретри, який анатомічно знаходиться на рівні зовнішнього сфінктера. Мембранозна уретра пересікається одразу, на межі з апікальною частиною ПЗ з обов'язковим контролем за підозрілими змінами на предмет проростання пухлини в цій ділянці. Тому бережне відношення до цієї анатомічної зони уретри і урахування онкологічних принципів видалення пухлин є важливим фактором успішного результату операції.

Важливим є, також, збереження лонно-простато-міхурових зв'язок (lig. puboprostatic), які в комплексі з сухожильною дугою фасції тазу (Arcus tendineus fasciі pelvis) виконують важливу роль у формуванні передньої суспензії уретроцистоанастомоза для забезпечення стабільності останнього в малому тазу.

До загальних критеріїв відбору хворих для опрацювання модифікованої методики формування уретровезикального анастомозу належали: локалізовані форми РПЗ (клінічні стадії I-II), рівень простат-специфічного антигену в сироватці крові до 20 нг/мл, сума балів за Глісоном < 7, наявність гіперплазії органу з її об'ємом не менше 80 см³.

Зупинимось на деталях запропонованого контентного методу формування уретровезикального анастомозу.

Після розтину ендопельвікальної фасції з обох боків від ПЗ, прошивання дорзального венозного комплексу і його пересічення акуратно виділяється мембранозний відділ уретри. Останній розсікається на межі з апікальною частиною ПЗ (рис. 11.1).

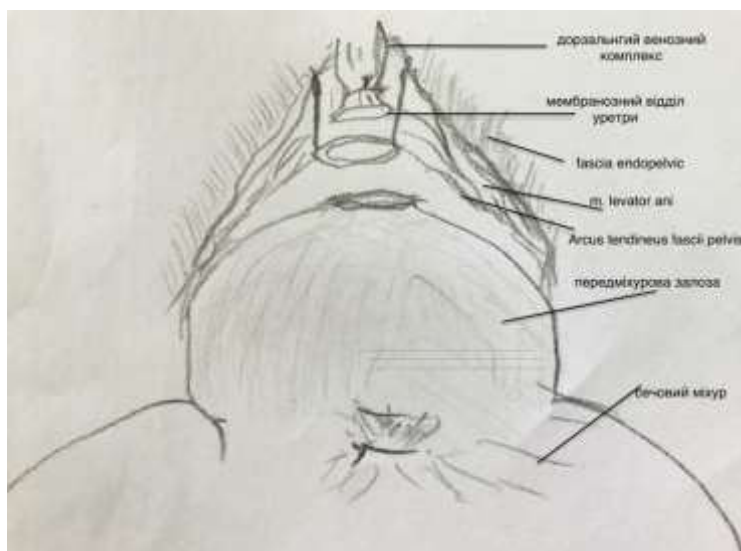


Рис. 11.1 Оголення та розсічення тазової фасції з пересіченням уретри в апікальному відділі ПЗ

Після видалення ПЗ з доброякісною гіперплазією дефект шийки може мати значні розміри, неправильну форму, а також збільшуватись діастаз до мембранозного відділу (рис. 11.2).

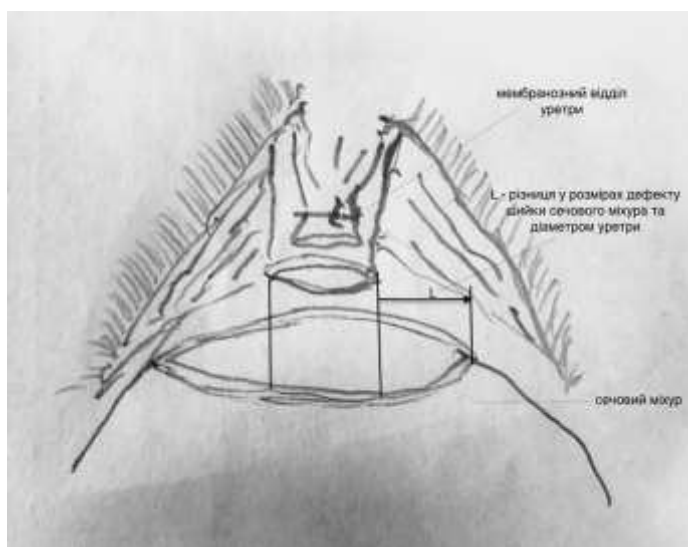


Рис. 11.2 Дефект шийки сечового міхура з різницею діаметрів щодо мембранозного відділу уретри

Ушивання дефекту шийки починається з бокових поверхонь сечового міхура до центру, звужуючи її отвір до діаметру уретрального катетера Фолі Fr 18-20 (рис. 11.3).

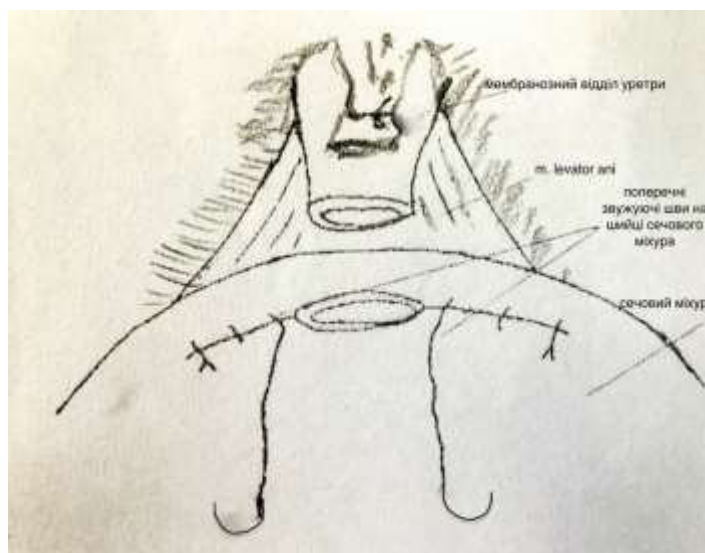


Рис. 11.3 Моделювання шийки сечового міхура

При формуванні уретровезикального анастомозу під час лапароскопічної РПЕ використовується стандартний неперервний анастомоз за Van Velthoven за допомогою двох вікрилових ниток, зв'язаних між собою. Шви накладаються на уретральному катетері почергово з 5.30 до 12.00 проти годинникової стрілки та 6.30 до 12.00 за годинниковою стрілкою умовного циферблата та вкінці зв'язуються між собою. Додатково (рис. 11.4).

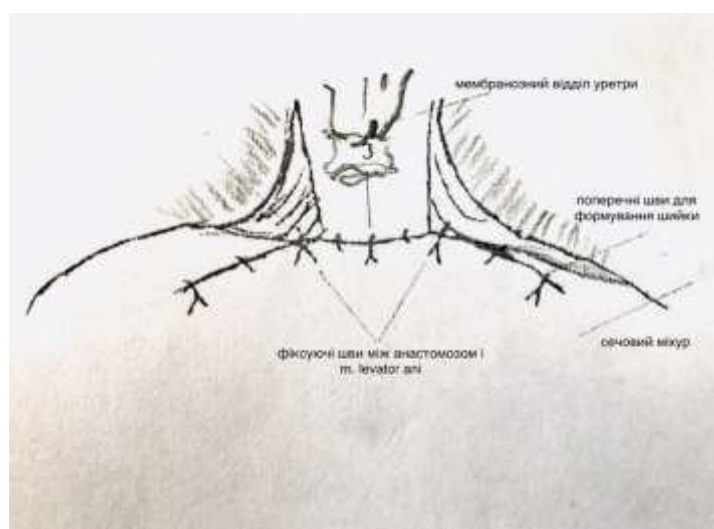


Рис. 11.4 Сформований уретровезикальний анастомоз

На етапі формування уретровезикального анастомозу накладаються вузлові шви між дорзальним комплексом з захопленням лонно-простатичних зв'язок і передньою стінкою сечового міхура. Разом з фіксуючими швами між уретровезикальним анастомозом і m. levator ani досягається створення передньої суспензії, що також відноситься до особливості принципу його формування (рис. 11.5).

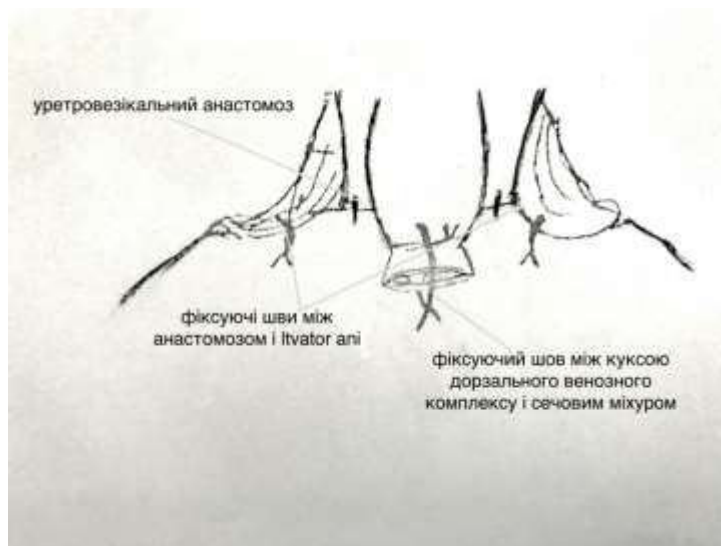


Рис. 11.5 Передня суспензія уретровезикального анастомозу

Застосування запропонованого модифікованого удосконаленого варіанту уретровезикального анастомозу, із залученням при цьому передньої суспензії при виконанні ендоскопічної радикальної простатектомії, дозволяє стабілізувати його, збільшити внутрішньоуретральний тиск, що відбувається за рахунок формування кута між мембранозним відділом уретри і сечовим міхуром.

11.2 Функціональні результати після формування модифікованого уретероцистоанастомозу

Аналізу піддано 106 хворих на РПЗ із супутньою доброякісною гіперплазією, яким проведено ендоскопічно РПЕ. Згідно розподілу основну групу склали 56 пацієнтів, яким виконана модифікована передня суспензія

уретровезикального анастомозу та 50 – з класичним неперервним анастомозом за Van Velthoven.

Діастаз після видалення ПЗ між мембранозним відділом уретри і шийкою сечового міхура не перевищував 2,5 см (без натягнення).

Оцінку функціональних результатів проведено на 3-4 день після видалення катетера, через один, 3 міс. та рік після оперативного лікування. Частина хворих не була оцінена з різних причин. Через 1 міс. на контроль з'явилося 96 (91,5%) осіб, через 3 міс. – 72 (68,0%), через 1 рік – 70 (66,0%) (табл. 11.1).

Критерієм оцінки утримання сечі була кількість прокладок, які використовуються пацієнтом протягом доби. На момент досягнення контрольної точки (1 рік) за строгим (no pad, C₀) та нестрогим (one safety pad, C₁) критерієм - статус C₀₋₁ визначений у 66 (62,3 %) хворих, C₂ – у 4 (3,7 %), які з'явилися на прийом.

Таблиця 11.1

Утримання сечі в різні терміни спостереження

Варіанти ендоскопічної РПЕ	Терміни моніторингу			
	3 доба	1 міс.	3 міс.	1 рік
	n=50	n=46	n=36	n=34
Без модифікації (n=50)	8 (16,0%)	17 (36,9%)	24 (66,6%)	30 (88,2%)
	n=56	n=50	n=36	n=36
З модифікацією (n=56)	13 (23,2%)	22 (44,1%)	30 (83,3%)	36 (100,0%)

Доведена перевага запропонованої модифікації уретровезикального анастомозу полягала у відновленні континції в ранні терміни (на 3 добу у 23,2% випадків проти 16,0%, через 1 міс. – 44,1% проти 36,9%, через 3 міс. у 83,3% проти 66,6% за умов стандартної; $p < 0,05$), через 12 міс. у всіх хворих досягнуто функціональний ефект, тоді як за умов не модифікованої операції у 88,2%. Крім того, в жодному випадку не виявлено біохімічного рецидиву.

Таким чином, збереження фасціальних структур та їх відновлення, реконструкція шийки сечового міхура, накладання неперервного уретроцистоанастомозу, виконання передньої суспензії дозволяє покращити

відновлення континенції в більш ранні терміни, що знижує психоемоційну напругу хворого, а в подальшому забезпечує оптимальну якість життя

11.3 Комплексна оцінка результатів модифікованої ендоскопічної радикальної простатектомії

Поєднання раку з доброякісною гіперплазією передміхурової залози є одним із основних показань до проведення РПЕ, що обумовлено не тільки значними розмірами органу, але й прогресуючою обструктивною та іритативною симптоматикою. Проте, після видалення передміхурової залози і сім'яних міхурців виникає питання, пов'язане з формуванням анастомозу.

Основним завданням удосконаленої методики було застосування технічних прийомів для ліквідації діастазу між шийкою сечового міхура та мембранозним відділом уретри після видалення передміхурової залози великих розмірів (більше 80 см³), створення уретровезикального анастомозу, визначення можливості утримання сечі та вплив запропонованого способу на прогресування захворювання. Особливістю модифікованої ендоскопічної екстраперитонеальної радикальної простатектомії, стало застосування принципу переднього слінгу формування контентного уретровезикального анастомозу за удосконаленим методом. Крім забезпечення та формування механізму утримання сечі одним із важливих факторів була радикальність виконання операції за умов використання запропонованої методики.

Для комплексної оцінки результатів ендоскопічної радикальної простатектомії використовують інтегральну комбінацію ефективності (ІКЕ), яка включає визначення трифекти (біохімічний рецидив, сексуальна функція та утримання сечі) та пентафекти (трифекта + пухлинний край, ускладнення оперативного втручання). Проте, їх використання не завжди може бути застосоване в силу відсутності одного або декількох факторів. Одною зі спрощених класифікацій, яка розроблена ІКЕ і відповідає поставленим завданням, є SCP (survival, continence, potency).

Мінімальний термін для проведення комплексної оцінки обрано 12 місяців (контрольна точка), який відповідає періоду реабілітації та адаптації після оперативного втручання.

При оцінці сумарного результату ендоскопічної простатектомії було враховано, що переважній частині хворих, в силу їх вихідних клінічних та інтраопераційних характеристик, нервовозберігаюча процедура не виконувалась. Тобто, для забезпечення радикальності оперативного втручання нервово-судинні пучки не зберігались. Тому, згідно використання SCP класифікація, яка більш стійка до лімітуючих факторів, категорія еректильна функція (P) може приймати значення P_x , що не заважає адекватно визначати сумарну комбінацію ефективності РПЕ.

Через 1 рік після оперативного втручання на прийом з'явилися лише 70 (66,0%) хворих із 106, яким проведена ендоскопічна РПЕ. Всі хворі категорії C_{0-1} (по pad/one safety pad) утримують сечу, із них до категорії C_0 (строгий критерій) відносились 25 хворих після класичного УВА та 31- після передньої суспензії анастомозу, до C_1 (не строгий критерій) – 9 та 4 особи відповідно. Нетримання сечі (C_2) констатовано у 4 (11,8 %) хворих, у яких УВА виконано за класичною методикою.

Також, у даної групи через рік динамічного спостереження визначено перебіг онкологічного процесу – категорія S. Статус S_1 (PSA >0,2 нг/мл), біохімічний рецидив, виявлено у 5 (14,7 %) хворих без модифікації УВА та у 6 (16,6 %) – за удосконаленою методикою.

За онкологічними результатами при порівнянні обох груп отримані подібні данні, що вказує про відсутність впливу модифікованої методики на радикальність оперативного втручання та перебіг онкологічного процесу.

Відповідно до отриманих даних проведено визначення сумарного результату за класифікацією SCP (за умови P_x):

функціональний та онкологічний успіх (C_{0-1} , S_0) досягнуто у 29 (85,4%) без та у 30 (83,3%) хворих із модифікацією УВА;

функціональний успіх та онкологічна невдача (C_{0-1} , S_1) – 5 (14,6%) та 6 (16,7%) хворих відповідно до методики;

функціональна невдача та онкологічний успіх (C_2 , S_0) – визначалась лише у 4 (11,8 %) хворих після виконання УВА без суспензії.

З наведених вище даних, видно, що навіть при неможливості оцінити всю групу хворих за удосконаленою методикою простежується тенденція, яка вказує на успішність запропонованого способу як щодо функціональних результатів, так і перебігу онкологічного процесу.

Застосування класифікації SCP, на противагу визначенню трифекти, не має обмежень при оцінці сумарної ефективності РПЕ.

Таким чином, за результатами дослідження запропонована методика створення переднього слінгу при формуванні уретровезикального анастомозу після ендоскопічної РПЕ у хворих на РПЗ, поєднаною з доброякісною гіперплазією, переконливо вказує на переваги та ефективність оперативного підходу.

Застосування класифікації SCP сучасний і точний інструмент, який є необхідним для визначення сумарного результату РПЕ і доцільним для визначення ефективності модифікованої методики операції.

Висновки до розділу 11

Запропоновано модифікований принцип формування уретровезикального анастомозу при виконанні ендоскопічної РПЕ у хворих на РПЗ з об'ємом залози (більше 80 см³), що обумовлено наявністю супутньої доброякісної її гіперплазії. Суть в удосконаленні технічного прийому для ліквідації діастазу між шийкою сечового міхура та мембранозним відділом уретри після видалення залози, а також новому підході формування переднього слінгу контентного уретровезикального анастомозу.

Доведена перевага запропонованої модифікації уретровезикального анастомозу полягала у відновленні контенції в ранні терміни (на 3 добу у 23,2% випадків проти 16,0%, через 1 міс. – 44,1% проти 36,9%, через 3 міс. у 83,3% проти 66,6% за умов стандартної; $p < 0,05$), через 12 міс. у всіх хворих досягнуто функціональний ефект, тоді як за умов не модифікованої операції у 88,2%. Крім того, в жодному випадку не виявлено біохімічного рецидиву.

Матеріали розділу опубліковані:

1. Григоренко В.М., Данилець Р.О. Радикальна простатектомія, метод вибора для местнораспространенного рака предстательной железы. *Збірник наук. праць: Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013; 1(38): 343-345.
2. Григоренко ВМ, Межеріцкий СМ, Єрьомін ІГ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Радикальна простатектомія у хворих з несприятливими факторами прогнозу перебігу раку передміхурової залози. *Здоров'є чоловічини*. 2014; 3(50):150-155.
3. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Баланс ОО, Бровко НВ, Волков СС. Онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих на клінічно місцево-поширений рак передміхурової залози. *Урологія*. 2017; 2(81): 14-20.
4. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Баланс ОО, Бровко НВ, Волков СС, Чумак НМ. Комплексне оцінювання факторів прогнозу розвитку біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на місцево-поширений рак передміхурової залози. *Здоров'є чоловічини*. 2017; 1(60): 105-109.
5. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України» (UA), патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108325*. 28 Січ. 2016.
6. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108326*. 28 Січ. 2016.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної проблеми – покращити якість діагностики та лікування хворих на рак передміхурової залози за допомогою створення панелей із нових та відомих біомаркерів для скринінг-діагностики, верифікації процесу, характеру його перебігу, призначених як для перспективного використання, так й адаптованих до реальних умов, основою яких стали теоретично визначені критичні величини кожного тесту з обґрунтованою їх прогностичною властивістю, а також шляхом удосконалення ендоскопічної РПЕ, що має важливе наукове і практичне значення для урології.

1. Встановлено зростання захворюваності та поширеності РПЗ в Україні, з кожним 5-ти річчям інтенсивність першої збільшується (на 17,3%, 25,8% та 41,6%), тоді як поширеність уповільнюється (на 32,2%, 28,5% та - 1,6%) в результаті у 2018 р. показники становили – 47,3 та 214,4 на 100 тис. чоловічого населення відповідно. Суттєва їх варіабельність, особливо поширеності (28,7%, 31,1%, 35,1% проти 23,8%, 28,3%, 29,8% захворюваності відповідно), свідчить про залежність її від організації та якості спеціалізованої допомоги. За інтегральною оцінкою трендової динаміки обох показників об'єктивізована стратифікація областей за дуже високим, високим, середнім рівнем та відносно благополучних.

2. Виявлена негативна динаміка показників надання спеціалізованої допомоги хворим на РПЗ у вигляді збільшення на 22,2% за останні 5 років випадків діагностики на IV стадії до 22,49% із зменшенням їх в I – II – з 44,5% до 42,6% у 2018 р., приростом померлих до року з часу встановлення діагнозу (з 11,9% до 17,13%), зростанням смертності з 17,7 до 21,34 на 100 тис. чол. нас. на тлі зменшення на 16,2% хворих, виявлених при профоглядах (до 21,2%); більшої кількості хворих, які щорічно отримують спеціальне лікування на 22,1% (до 9542 осіб) та хірургічного його виду на 4,0% (до 1447 чол.).

3. Доведена недосконалість існуючого комплексу обстеження хворих з метою диференційної діагностики РПЗ та обґрунтовано доцільність розширення його похідними від зПСА формами (вПСА, % вПСА, [-2]про ПСА, % [-2]про ПСА, індексу здоров'я простати), із яких за точністю, чутливістю, специфічністю виділяється останній.

4. Виявлено, що експресія гену РСА3 в тканині ПЗ при розвитку канцерогенезу посилюється в 100 разів (до 3531×10^5 копій РНК^{РСА3}/мкг загальної РНК) відносно хворих на доброякісну гіперплазію, у яких вона близька до величин умовно здорових чоловіків; простежена пряма залежність його рівня в постмасажній сечі від агресивності онкопроцесу, кількості пухлин та їх об'єму.

5. Доведено, що із збільшенням значень зПСА, вПСА, [-2]проПСА, індекса здоров'я простати в крові та РСА3, цинка і саркозина в постмасажній сечі зростає їх специфічність при зменшенні чутливості, тоді як % вПСА в крові та цитрату, кислої фосфатази, сперміну, міоінозитулу в сечі притаманний зворотний характер їхнього співвідношення; об'єктивізований розподіл біомаркерів крові та постмасажної сечі за ймовірністю діагностики РПЗ: Індекс здоров'я простати > %[-2]проПСА > [-2]проПСА > % вПСА > зПСА > ПСАГ > вПСА та РСА3 > кисла фосфатаза > цитрат > цинк > саркозин > спермін > міоінозитол відповідно.

6. Обґрунтовані наступні критичні значення біомаркерів РПЗ і, за критеріями індексів позитивного, негативного прогнозів, діагностичної точності, чутливості та специфічності, доведено, що при них досягається оптимальна прогностична властивість. А саме для біомаркерів крові: зПСА – 4 нг/мл, вПСА – 1 нг/мл, % вПСА – 25%, [-2]проПСА – 30 нг/мл, % [-2]проПСА – 2,5% індекс здоров'я простати – 43 у.о., ПСАГ – 0,2мг/мл $\times$ см³; для біомаркерів постмасажної сечі: РСА3 – 33,4 у.о., цитрату – 128 мМ, цинку – 5,5 мМ, міоінозитулу – 24 мМ, саркозину – 13 мкМ, сперміну – 73 мМ, кислої фосфатази – 9 моль/л.

7. Об'єктивізовано, що із 14 біомаркерів РПЗ за умов визначення їх критичних величин найбільша діагностична точність із семи тестів крові

притаманна індексу здоров'я простати (82%), %[-2]проПСА (78%) та [-2]проПСА (74%), а із семи тестів простатичної сечі – кислої фосфатази (92%), цинку (91%) та цитрату (90%).

8. Доведено, що гіперметилування генів (*GATA2* та *LMCD11*) є біомаркерами онкогенеза і мають пряме відношення до механізму інактивації при раку простати при цьому високий рівень метилування/делецій асоціюється із зниженням експресії генів (*BHLHE40*, *BCL6*, *ITGA9*).

9. Запропоновано наступні три перспективні панелі різні за складом генів/локусів та вектору дій: для виявлення пухлин передміхурової залози (*BHLHE40*, *FOXP1*, *LOC285205*, *ITGA9*, *CTDSPL (RBSP3)*, *FGF12*); для диференційної діагностики РПЗ та ДГПЗ (*CAND2*, *GATA2*, *FAM19A4*, *KY, ALDH1L1*, *MAP4*); для визначення агресивності онкопроцесу (*LOC440944/SETD5*, *VHL*, *CLCN2*, *OSBPL10/ZNF860* і *LMCD1*).

10. Підтверджена реальна ідентифікація РПЗ при об'єктивізовано визначеному мінімізованому значенні в крові та постмасажній сечі вмісту кожного із 14 біомаркерів, що за оцінкою властивостей, презентуються як уніваріабельні моделі, використання яких дозволяє, при нагоді, замінити два тести; обґрунтовано і запропоновано також логістичну модель із двох нових біомаркерів (РСАЗ та індексу здоров'я простати), що суттєво (на 31%) перевищує прогностичну можливість традиційної панелі (зПСА, % ВПСА, ПСАГ).

11. Запропоновано модифікований метод формування уретровезикального анастомозу при ендоскопічній РПЕ за умов об'єму залози – 80 - 150 см³, суть якого в удосконаленні процедури ліквідації діастазу між шийкою сечового міхура та мембранозним відділом уретри та новому підході створення переднього слінгу; перевага його у ранньому відновленні континенції: на 3 добу у 23,2% випадків проти 16,0%, через 1 міс. – 44,1% проти 36,9%, через 3 міс. – у 83,3% проти 66,6% ($p < 0,05$) і через 12 міс. у всіх досягнуто функціональний ефект, тоді як при стандартній у 88,2% випадках, а також метод не впливає на частоту біохімічного рецидиву.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для раннього виявлення РПЗ пропонується розширення традиційного комплексу лабораторного обстеження хворих за рахунок таких біомаркерів крові, похідних від зПСА, як [-2]проПСА, % [-2]проПСА та індекс здоров'я.
2. Пропонується для раннього виявлення РПЗ, при можливості, доповнювати обсяг обстеження пацієнтів такими біомаркерами постмасажної сечі як кисла фосфатаза, цинк, цитрат.
3. Пропонуються уточнені і об'єктивізовано доведені нові порогові значення 14 біомаркерів РПЗ (відомих та поширених і обмежених в клінічній практиці): зПСА – 4 нг/мл, вПСА – 1 нг/мл, % ПСА – 25%, [-2]проПСА – 30 нг/мл, %[-2]проПСА – 2,5%, ІЗ – 43 у.о., ПСАГ – 0,2 мг/млхсм³; ПСАЗ – 33,4 у.о., цитрату – 128 М, цинку – 5,5 М, міоїнозиту – 24М, саркозину – 13 мкМ, сперміну – 73М, кислої фосфатази – 9 моль/л.
4. Запропонована перспективна панель із біомаркерів РСА та індекс здоров'я, прогностична ймовірність якої доведена за критеріями точності, чутливості, специфічності.
5. Запропоновано удосконалений спосіб формування уретровезикального сегменту в процесі радикальної простатектомії, за яким досягається покращення найближчих та віддалених результатів у вигляді зменшення випадків нетримання сечі та збереження еректильної функції.
6. Виявлені області найбільш неблагополучних за рівнями захворюваності, поширеності РПЗ та результатами медичної допомоги, що потребують підвищеної уваги із прийняттям управлінських рішень та відповідних клініко-організаційних заходів органами охорони здоров'я на місцях.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бачурін ГВ, Богун МЮ, Ломака СС. Діагностична цінність індексу здоров'я простати у ранньому виявленні раку передміхурової залози. Урологія. 2019;4(91): 390-396.
2. Бачурін ГВ, Богун МЮ, Ломака СС. Діагностична цінність щільності простатспецифічного антигену у виявленні раку передміхурової залози. Урологія. 2019;2(89): 153-158.
3. Бойченко АВ. Рак предстательной железы в Украине: взгляд на проблему. Онкоурология. 2011;1: 12-17.
4. Васильев АО, Прилепская ЕА, Ковылина МВ, Говоров АВ и др. Современные маркеры и гистологические особенности рака предстательной железы. Урология. 2016;6:164-166.
5. Велиев ЕИ, Соколов ЕА, Лоран ОБ, Петров СБ. Рак предстательной железы высокого риска: онкологическая эффективность радикальной простатэктомии. Онкоурология. 2014;1: 53-57.
6. Велиев ЕИ, Томилов АА, Гончарук ДА, Богданов АБ, Голубцов ЕН. Диагностические возможности ПЭТ/КТ 68GA-PSMA для пациентов с рецидивом рака предстательной железы. Урология. 2018;3: 105-110.
7. Вікарчук МВ. Критерії відбору хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози до проведення радикальної простатектомії з оцінкою її онкологічних результатів : Автореф. дис..... к. мед. наук : 14.01.06 – урологія. Київ, ДУ ІУ НАМНУ, 2018: 20 с.
8. Возианов СА, Шамраев СН, Шуляк АВ, Бойко АИ, Леоненко АН, Чумак НН, Шамраева ДН. Интегральная оценка результатов эндоскопической радикальной простатэктомии с новым способом формирования везикоуретрального анастомоза у больных локализованным раком предстательной железы: трифекта, пентафекта, классификация SCP. Медицинский журнал Узбекистана. 2017;6:47-53.

9. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Соснін МД, Леоненко АМ, Грицаюк АА. Віддалені онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози. Здоров'є людини. 2018;1(64):132-5.
10. Возіанов СО, Лісовий ВМ, Пасечніков СП, Хареба ГГ. Рак передміхурової залози. Київ : Книга плюс, 2004: 184 с.
11. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Вплив накопичення досвіду виконання ендоскопічної радикальної простатектомії на її результати у хворих локалізованим раком передміхурової залози в умовах ДУ «Інститут урології НАМНУ» протягом п'ятирічного періоду. Здоров'є людини. 2018;2:45-48.
12. Возіанов СО, Шамраєв СМ, Леоненко АМ. Несприятливі результати радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози: у фокусі негенітоуринарні ускладнення. Урологія. 2019; 1(88):35-45.
13. Викторов ДА, Тороповский АН, Никитин АГ, Павлова ОН. Перспективы совершенствования диагностики рака предстательной железы на основе анализа экспрессии гена РСА3. Урология. 2019;2: 82-86.
14. Геворгян ГС, Костин АА, Воробьев НВ. И др. Анатомия сосудисто-нервного пучка и методы ее сохранения при нервосберегающей простатэктомии. Исследования и практика в медицине. 2018;5(3):53-66.
15. Говоров АВ, Сидоренков АВ, Садченко АВ, Пушкарь ДЮ. Диагностическая значимость [-2] proPSA и РНІ (обзор литературы). Онкоурология. 2014; 4:87-95.
16. Говоров АВ, Садченко АВ, Пушкарь ДЮ, Васильев АО. Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы). Онкоурология. 2013; 3:70-75.
17. Говоров АВ, Сидоренков АВ, Пушкарь ДЮ. и др. РСА3 – генетический биомаркер рака предстательной железы. Онкоурология. 2014; 2:44-47.

18. Говоров АВ, Васильев АО, Ширяев АА, Сухихи СО, Сидоренков АВ. И др. Актуальные методы ранней диагностики рака предстательной железы. Урология. 2017;6:101-106.
19. Говоров АВ, Окишаев АВ, Васильев АО, Бормотин АВ, Пушкарь ДЮ. Фьюжн-биопсия предстательной железы. Урология. 2019; 3:142-148.
20. Гоголь СВ. Експресія білків ферментів обміну поліамінів у злоякісних пухлинах передміхурової залози. Онкологія. 2019; 4 (22): 290-293.
21. Гоголь СВ, Залеток СП, Кленов ОО, Бентрад ВВ. та ін. Поліаміни крові та сечі як нові діагностичні маркери раку передміхурової залози. Онкологія. 2019;3(21):219-223.
22. Головка СВ. Роль новітніх біомаркерів третинного показника Глісона та коморбідного визначення в покращенні визначення гормонально-нелікованого неметастатичного раку передміхурової залози. Здоровье мужчины. 2020;2(25):92-94.
23. Головка СВ. Деякі шляхи покращення визначення гормонально-нелікованого не метастатичного раку простати високого ризику. Урологія. 2020;1(24):45-56.
24. Горєв БС, Жеро СВ, Ширінкін ВГ. Епідеміологічні аспекти раку передміхурової залози. Урологія 2002; (3): 83-85.
25. Головка СВ. Активне спостереження хворих на рак передміхурової залози. Здоровье мужчины. 2016;2 (57):68-71.
26. Головачев С.В., Нургалиев Н.С., Камарли З.П., Макимбетов Э.К. Состояние онкологической помощи и эпидемиология рака предстательной железы в Центральноазиатских республиках. Онкоурология. 2016; 3(12):82-86.
27. Гончарук ДА, Велиев ЕИ, Соколов ЕА и др. Оценка потенциала измеряемого коэффициента диффузии мультипараметрической МРТ в определении низкой степени злокачественности рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Consilium Medicum. 2018;20(7):15-19.

28. Григоренко ВМ. Рак передміхурової залози: дискриптивна епідеміологія, рання діагностика, диференційний підхід до вибору стандартних методів лікування та принципи моніторингу : Автореф. дис..... д-ра мед. наук : 14.01.06 – урологія. Київ, ДУ ІУ НАМНУ, 2011: 32 с.

29. Григоренко ВМ. Епідеміологія раку передміхурової залози в Україні. Здоров'я людини. 2011;1:156-157.

30. Григоренко ВМ, Чекалова АА, Сакало ВС, Черемуха СВ. Гистологические и иммуногистохимические параллели в прогнозе рака предстательной железы. Патология. 2010;1(7):8-11.

31. Григоренко ВМ, Сайдакова НО, Бровко НВ, Вікарчук МВ, С.М. Межерицький СМ. Рак передміхурової залози: захворюваність в Україні. Урологія. 2015; 2 (73):48-54.

32. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицький СМ, и др. Нові імуногістохімічні маркери раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії. Здоров'я людини. 2014; 2: 110-114.

33. Григорьев МЭ, Степенский АБ, Лебедев ДВ. Специфические антигены в скрининге и мониторинге больных раком предстательной железы. Урология. 2002;2:50-54.

34. Григор'єва ЮВ, Гичка СГ. Рак передміхурової залози: поширеність, фактори ризику, діагностика, морфологічна характеристика. Патологія. 2009; 6(1): 8-13.

35. Геращенко ГВ, Стаховський ЕО, Чашина ЛІ, Кашуба ВІ. Роль рівнів експресії референтних та досліджуваних генів при раку передміхурової залози. Biopolymers and Cell. 2018; 2: 85-96.

36. Геращенко ГВ, Риндич АВ, Кашуба ВІ. Молекулярне профілювання пухлин передміхурової залози. Доповіді НАН України 2018; 6:113-119.

37. Геращенко ГВ, Риндич АВ, Кашуба ВІ. Розробка експресійних панелей для визначення раку передміхурової залози. Доповіді НАН України 2019; 1: 100-106.

38. Геращенко ГВ, Григоруk ОВ, Розенберг ЕЕ, Бондаренко ЮМ, Кошуба ВІ. Експресія пухлинно-асоційованих генів у пухлинах передміхурової залози на рівнях МРНК та білків. *Biopolymers and Cell*. 2019; 1: 39-53.

39. Геращенко ГВ, Чащина ЛІ, Риндич АВ, Кашуба ВІ. Патерни експресії генів, як засіб для оцінки компонентного мікрооточення та відповіді на анти ракову терапію пухлин передміхурової залози. Доповіді НАН України 2019; 4: 86-93.

40. Главін ОА, Дьоміна ЕА, Михайленко ВМ, Маковецька ЛІ. Кореляційні зв'язки між білком про- та антиоксидантних процесів в крові хворих на рак передміхурової залози та хромосомною нестабільністю лімфоцитів. *Онкологія*. 2019; 2: 135-141.

41. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Крупинов ГЕ. и др. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука у пациентов после радикальной простатектомии. *Урология*. 2014;5:2-75.

42. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Амосов АВ. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью гистосканирования. *Андрология и генитальная хирургия*. 2014;15(2):37-43.

43. Глыбочко ПВ, Аляев ЮГ, Амосов АВ. и др. Мп МРТ/УЗИ fusion-биопсия в диагностике рака предстательной железы. *Урология*. 2018;3:98-104.

44. Глыбочко ПВ, Шария МА, Терновой СК, Петровский НВ. Магнитно-резонансная томография в выявлении рецидива рака предстательной железы. *Урология*. 2018;4:172-178.

45. Гусейнов РГ, Попов СВ, Скрыбин ОН, Орлов ИН, Мартов АГ. Прогностическое значение простатспецифического антигена при

определении показаний к первичной биопсии предстательной железы. Урология. 2018; 3: 92-97.

46. Гундорова ЛВ, Автандилов ГГ, Захматов ЮМ. И др. Сравнительная оценка гистологических классификаций злокачественных опухолей предстательной железы ВОЗ и Глисона. Урология. 2003;5:9-13.

47. Дарий ЕВ. Распространенный (метастатический) рак предстательной железы у лиц старшей возрастной группы: современный взгляд на лечение. Лечебное дело. 2016;2:44-50

48. Добужский ВА, Алферов СМ. Ретроспективный анализ различных методов визуализации рака предстательной железы. Урологические ведомости. 2016. 6:15-16.

49. Демешко ПД. Сравнительный анализ отдаленных результатов радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии у пациентов, страдающих РПЗ с высоким онкологическим риском. Онкоурология. 2015; 2: 61-68.

50. Демешко ПД. Факторы прогноза системного прогрессирования рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии. Онкоурология. 2013; 9(1): 23-27.

51. Дідик ІВ. Рак передміхурової залози як світова проблема. Поширеність, фактори ризику, своєчасність діагностики (огляд літератури). Укр. мед. часопис. 2016; 3 (113): 62-64.

52. Колесник НА, Непомнящий ВН, Самусева ЕС. Теория и практика доказательной медицины. Київ : Полиграфплюс, 2006: 200 с.

53. Леоненко АМ. Модифікація ендоскопічної радикальної простатектомії у хворих на локалізований рак передміхурової залози : Автореф. дис..... к. мед. наук : 14.01.06 – урологія. Київ, ДУ ІУ НАМНУ, 2018: 23 с.

54. Межерицький СМ. Комплексна оцінка факторів прогнозу радикальної простатектомії у хворих на рак передміхурової залози : Автореф. дис..... к. мед. наук : 14.01.06 – урологія. Київ, ДУ ІУ НАМНУ, 2015: 19 с.

55. Місяк СА. Організація реабілітаційної і медико-соціальної допомоги хворим онкологічного профілю в Україні. Онкологія. 2014; 16 (2):154-159.

56. Михайлович ЮЙ, Журбенко АВ. Прикладні аспекти оцінки ефективності виконання державних програм в онкологічній галузі охорони здоров'я України. Клиническая онкология. 2016; 3(23): 3-5.

57. Орлова НМ. Медико-соціальне обґрунтування реструктуризації мережі амбулаторно-поліклінічних закладів із врахуванням медико-демографічних особливостей регіонів України: автореф. дис... д-ра мед. наук : 14.02.03 – соціальна медицина. Київ, 2011. – 41 с.

58. Поляков ЛВ, Малинский ДМ. Метод комплексной вероятностной оценки состояния здоровья населения. Советское здравоохранение. 1971;3:35 с.

59. Рак в Україні, бюлетень національного канцер-реєстру України, 1989-2013. Київ : Національний Інститут рака МОЗ України.

60. Сидоренко ОМ, Колесник ОП, Мерзляк СВ, Баранчук СВ. Рак передміхурової залози у XX та на початку XXI сторіччя. Патологія. 2012; 1(24): 8-12.

61. Сайдакова НО, Старцева ЛМ, Кравчук НГ. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2013-2014 роки : відомче видання : ДУ «Інститут урології НАМНУ», ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ : Поліум, 2015: 210 с.

62. Сайдакова НО, Старцева ЛМ, Кононова ГЄ, Кравчук НГ. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2017-2018 роки : відомче видання : ДУ «Інститут урології НАМНУ», ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України». Київ : Поліум, 2019: 190 с.

63. Сайдакова НО, Старцева ЛМ, Межерицький СМ, Кравченко ОВ, Кононова ГЄ. Рак передміхурової залози: медико-демографічні особливості по адміністративних територіях України. Здоров'є чоловіки. 2014; 1: 21-23.

64. Сивков АВ. и соавт. HIFU-терапия местного рецидива рака предстательной железы после простатэктомии. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 2: 68-71.

65. Черняев ВА, Матвеев ВБ, Волкова МИ, и др. Факторы прогноза биохимического рецидива локализованного и местно-распространенного рака простаты после радикальной простатэктомии. Онкоурология. 2012; 4: 58-64.

66. Шамраєв СМ. Вдосконалення діагностики, хірургічного лікування і прогнозування його результатів у хворих на рак передміхурової залози : Автореф. дис..... д-ра мед. наук : 14.01.06 – урологія. Київ, ІУ АМНУ, 2007: 32 с.

67. Шамраєв СМ, Сохин СА, Виненцов ЮА, Кнышенко АН. Лечение местно-распространенного рака предстательной железы. Клинічна онкологія. 2015; 1: 28-25.

68. Шевченко ВЕ, Черняев ВА, Арноцкая НЕ, Матвеев ВБ. Обнаружение рака предстательной железы масс-спектрометрическим профилированием низкомолекулярного протеома плазмы крови. Урология. 2013;2:60-66.

69. Шестопалова ОЮ, Яковенко АА, Румянцев АШ. Роль совмещенной МРТ-УЗИ прицельной биопсии предстательной железы в диагностике рака предстательной железы. Урология. 2019; 1: 73-77.

70. Щербіна ОВ, Григоренко ВМ, Сакало ВС. Сучасні принципи діагностики раку передміхурової залози. Одеський мед. журнал. 2010;1:78-82.

71. Alemayehu D, Zou KH. Applications of ROC analysis in medical research: recent developments and future directions. Academic Radiology. 2012. Vol. 19. № 12. P. 1457–1464. DOI: 10.1016/j.acra.2012.09.006.

72. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. J. Natl. Cancer Inst. 2012; 104: 125-132.

73. Asimakopoulos AD, Annino F, D’Orazio A, et al. Complete periprostatic anatomy preservation during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy (RALP): the new pubovesical complex-sparing technique. *Eur Urol* 2010; 58: 407-17.
74. Averna T A, Kline EE, Smith AY, et al. A decrease in ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopically determined citrate in human seminal fluid accompanies the development of prostate adenocarcinoma. *J. Urol.* 2005; 173: 433-438.
75. Bamber D. The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operation characteristic graph. *Journal of Mathematical Psychology.* 1975; 12: 387–415. DOI: 10.1016/0022-2496(75)90001-2.
76. Bastola P, Stratton Y, Kellner E, et al. Folliculin contributes to VHL tumor suppressing activity in renal cancer through regulation of autophagy. *PLoS ONE.* 2013; 8 (7): Article ID e70030.
77. Baylin SB, Herman JG, Graff JR, et al. Alterations in DNA methylation: a fundamental aspect of neoplasia. *Adv. Cancer Res.* 1998; 72: 141-196.
78. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate-specific antigen in serum from a population of men with prostate-specific antigen levels 3.0 ng/mL or greater. *J. Urol.* 2000; 55: 694-699.
79. Becker C, Piironen T, Pettersson K, et al. Discrimination of men with prostate cancer from those with benign disease by measurements of human glandular kallikrein 2 (HK2) in serum. *J. Urol.* 2000; 163: 311-316.
80. Bellon G, Lundy AM, Malgras A, et al. Fluorimetric evaluation of sarcosine in urine and serum. *J. Chromatog.* 1984; 311: 405-410.
81. Bickers B, Aukim-Hastie C. New molecular biomarkers for the prognosis and management of prostate cancer – the post PSA era. *Anticancer Res.* 2009; 29: 3289-98.

82. Bondar OP, Barnidge DR, Klee EW. LC-MS/MS Quantification of Zn- α 2 glycoprotein: a potential serum biomarker for prostate cancer. *Clin. Chem.* 2007; 53(4): 673-678.
83. Bostwick DG, Qian J, Civantos F, et al. Human prostate cancer risk factors. *Cancer.* 2004; 101: 2371-77.
84. Braver MK, Beatie J, Wener MH. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J. Urol.* 1993; 150:106-109.
85. Brawer MK, Meyer GE, Letran JL, et al. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology.* 1998; 52: 372-378.
86. Bunting PS. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen: beware the biases. *Clin. Chim. Acta.* 2002; 315: 71-97.
87. Burton C, Gamagedara S, Ma Y. A novel enzymatic technique for determination of sarcosine in urine samples. *Anal Methods.* 2012; 4: 141-146.
88. Cairns P, Esteller M, Herman JG, et al. Molecular detection of prostate cancer in urine by GSTP1 hypermethylation. *Clinical cancer research: an official J. American Association for Cancer Research.* 2001; 7: 2727-30.
89. Campbell C, Ying Y. *Learning with Support Vector Machines.* Morgan & Claypool Publishers, San Rafael, Calif, USA, 2011.
90. Campbell G. General methodology I. Advanced in statistical methodology for the evaluation of diagnostic and laboratory tests. *Statistics in Medicine.* 1994; 13: 499-508.
91. Candy-Hagino E, Hernandez J, Brand TC, et al. Prostate cancer risk with positive family history, normal prostate examination finding, and PSA less than 4.0 ng/ml. *Urology.* 2007; 70: 748-754.
92. Castro E, Goh C, Olmos D, et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2013; 31(14): 1748-57.

93. Catalona WJ, Beiser JA, Smith DS. Serum free prostate specific antigen and prostate specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies. *J. Urol.* 1997; 58: 2162-67.
94. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J. Urol.* 2011; 185: 1650-55.
95. Catto JW, Alcaraz A, Bjartell AS, et al. MicroRNA in prostate, bladder, and kidney cancer: A systematic review. *Eur. Urol.* 2011; 59: 671-681.
96. Cernei N, Zitke O, Ryvolova M, et al. Spectrometric and electrochemical analysis of sarcosine as a potential prostate carcinoma marker. *Int. J. Electrochem Sci.* 2012; 7: 4286–4301.
97. Cernei N, Zitka O, Ryvolova M, Adam V, Masarik M, Hubalek J, et al. Spectrometric and electrochemical analysis of sarcosine as a potential prostate carcinoma marker. *Int J. Electrochem Sci.* 2012; 7: 4286-4301.
98. Chandran UR, Dhir R, Ma C, et al. Differences in gene expression in prostate cancer, normal appearing prostate tissue adjacent to cancer and prostate tissue from cancer free organ donors. *BMC Cancer.* 2005; 5: 45.
99. Chang C-Y, Lin S-C, Su W-H, Ho C-M, Jou Y-S. Somatic LMCD1 mutations promoted cell migration and tumor metastasis in hepatocellular carcinoma. *Oncogene.* 2012; 31 (21); 2640-52.
100. Chang SS, Gaudin PB, Reuter VE, Heston WD. Prostate-specific membrane antigen: present and future applications. *Urology.* 2000; 55: 622-629.
101. Chetram MA, Bethea DA, Otero-Marah VA, ADon-Salu-Hewage AS, et al. ROS-mediated activation of AKT induces apoptosis via pVHL in prostate cancer cells. *Molecular and Cellular Biochemistry.* 2013; 376 (1-2): 63-71.
102. Chiam K, Ricciardelli C, Bianco-Miotto T. Epigenetic biomarkers in prostate cancer: current and future uses. *Cancer Letters.* 2014; 342 (2): 248-256.

103. Choi BCK. Slopes of a receiver operating characteristics curve and likelihood ratios for a diagnostics test. *Am. J. Epidemiology*. 1998; 148 (11): 1127-1132.
104. Chou R, Croswell JM, Dana T, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive services task force. *Annals Internal Medicine*. 2011; 155 (11): 762-771.
105. Chun FK, Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J. Urol*. 2007; 177: 510-515.
106. Ciriello G, Miller ML, Aksoy BA, Senbabaoglu Y, Schultz N, Sander C. Emerging landscape of oncogenic signatures across human cancers. *Nature Genetics*. 2013; 45 (10): 1127-33.
107. Coolen-Maturi T. Predictive inference for best linear combination of biomarkers subject to limits of detection. *Statistics in Medicine*. 2017; 36 (18): 2844-74. DOI: 10.1002/sim.7317.
108. Costello JF, Frühwald MC, Smiraglia DJ, et al. Aberrant CpG-island methylation has non-random and tumour-type-specific patterns. *Nat. Genetics*. 2000; 24 (2): 132-138.
109. Costello LC, Franklin RB, Narayan P. Citrate in the diagnosis of prostate cancer. *Prostate*. 1999; 38: 237-243.
110. Costello LC, Franklin RB. Prostatic fluid electrolyte composition for the screening of prostate cancer: a potential solution to a major problem. *Prost. Cancer Prostatic Dis*. 2009; 12(1): 17-24.
111. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, et al. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in man with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases. *J. Urol*. 2012; 188: 1726-31.
112. Cross DS, Ritter M, Reding DJ. Historical prostate cancer screening and treatment outcomes from a single institution. *Clin. Med. Res*. 2012; 10: 97-105.
113. Cullen J, Eslamanoudi S, Brassel SA, et al. The burden of prostate cancer in Asian nations. *J. Carcinog*. 2012; 11: 7-15.

114. Daniunaite K, Jarmalaite S, Kalinauskaite N, et al. Prognostic value of RASSF1 promoter methylation in prostate cancer. *J. Urology*. 2014; 192 (6): 1849-55.
115. De Luca S, Passera R, Sottile A, et al. [-2]proPSA versus ultrasensitive PSA fluctuations over time in the first year from radical prostatectomy, in an high-risk prostate cancer population: a first report. *BMC Urology*. 2016; 16(14): 1-8.
116. Delker SL, West AP, McDermott L, et al. Crystallographic studies of ligand binding by Zn-alpha2-glycoprotein. *J. Struct. Biol*. 2004; 148: 205-213.
117. Deras IL, Aubin SM, Blasé A. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome. *J. Urol*. 2008; 179:1587-92.
118. Dmitriev AA, Kashuba VI, Haraldson K, et al. Genetic and epigenetic analysis of non-small cell lung cancer with NotI-microarrays. *Epigenetics*. 2012; 7 (5):502–513.
119. Dmitriev AA, Rudenko EE, Kudryavtseva AV, et al. Epigenetic alterations of chromosome 3 revealed by NotI microarrays in clear cell renal cell carcinoma. *Bio Med Research Int*. 2014; 2014, Article ID 735292, 9.
120. Dmitriev A, Rosenberg E, Krasnov G, Gerashenko G, Gordiyuk V, Pavlova T, Danilets R, et al. Identification of Novel Epigenetic Markers of Prostate Cancer by NotI-Microarray Analysis. *Hindawi Publishing. Disease Markers*. 2015, Article ID 241301, 13 pages [http // dx.doi.org/10.1155/2015/241301](http://dx.doi.org/10.1155/2015/241301).
121. Dolejsova O, Kucera R, Fuchova R, Topolcan O. The ability of prostate health index (PHI) to predict Gleason score in patients with prostate cancer and discriminate patients between Gleason score 6 and Gleason score higher 6 – a study on 320 patients after radical prostatectomy. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2018; 17: 1-6.
122. Dorfman DD, Alf E. Maximum likelihood estimation of parameters of signal detection theory and determination of confidence intervals – rating method data. *J. Mathematical Psychology*. 1969;3:487-496. DOI: 10.1016/0022-2496(69)90019-4.

123. Eads CA, Danenberg KD, Kawakami K, et al. MethyLight: a high-throughput assay to measure DNA methylation. *Nucleic Acids Res.* 2000;28 (8): 32-36.

124. Eckersberger E, Finkelstein J, Sadri H, et al. Screening for prostate cancer: A review of the ERSPC and PLCO trials. *Rev. Urol.* 2009; 1: 127-133.

125. Edwards DC. Validation of Monte Carlo estimates of three-class ideal observer operating points for normal data. *Academic Radiology.* 2013; 20 (7): 908-914. DOI: 10.1016/j.acra.2013.04.002.

126. Edwards SM, Evans DG, Hope Q. et al. Prostate cancer in BRCA2 germline mutation carriers is associated with poorer prognosis. *Br. J. Cancer.* 2010; 103: 918-924.

127. Ehrlich M. DNA methylation and cancer-associated genetic instability. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2005; 570: 363-392.

128. Ekman R, Johansson BG, Ravnskov U. Renal handling of Zn-alpha2-glycoprotein as compared with that of albumin and the retinol-binding protein. *J. Clin. Invest.* 1976; 57: 945-954.

129. Elgamal AA, Holmes EH, Su SL, et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA): current benefits and future value. *Semin. Surg. Oncol.* 2000; 18: 10-16.

130. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, Egevad LL. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostate carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol.* 2005; 29 (9): 1228-42.

131. Esgueva R, Perner S, Scheble V, et al. Prevalence of TMPRSS2-ERG and SLC45A3-ERG gene fusions in a large prostatectomy cohort. *Modern pathology: an official journal of the United State and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2010; 23: 539-546.

132. Federicol R, Angelini R, Cogoni A, Floris G. Enzymatic methods for the quantification of polyamines using plant amine oxidases. *Biochem. Physiol. Pflanzen.* 1991; 187: 113-119.

133. Feng Q, Balasubramanian A, Hawes SE, et al. Detection of hypermethylated genes in women with and without cervical neoplasia. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97 (4): 273-282.
134. Ferguson RA, Yu H, Kalivas M, et al. Ultrasensitive detection of prostate-specific antigen by a time-resolved immunofluorometric assay and the immolate immunochemiluminescent thirs-generation assay: potential applications in prostate and breast cancer. *Clin. Chem.* 1996; 42: 675-684.
135. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer.* 2010; 127; 2893-2917.
136. Ferro M, Bruzzese D, S. Perdon S, et al. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml. *PLOS One.* 2013; 8(7): e67687. <http://www.plosone.org>.
137. Fierz W. Likelihood ratios of quantitative laboratory results in medical diagnosis: The application of Bézier curves in ROC analysis. *PLoS One.* 2018; 13 (2):e0192420.URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5823376/pdf/pone.0192420.pdf>.
138. Filella X, Foj L, Augé JM, et al. Clinical utility of % p2PSA and prostate health index in the detection of prostate cancer. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014; 52: 1347-55.
139. Florl AR, Löwer R, Schmitz-Dräger BJ, et al. DNA methylation and expression of LINE-1 and HERV-K provirus sequences in urothelial and renal cell carcinomas. *Br. J. Cancer.* 1999; 80 (9): 1312-21.
140. Fluss R, Faraggi D, Reiser B. Estimation of the Youden index and its associated cutoff point. *Biometrical J.* 2005; 47 (4): 458-472. DOI: 10.1002/bimj.200410135.
141. Foti AG, Herschman H, Cooper JF. Comparison of human prostatic acid phosphatase by measurement of enzymatic activity and by radioimmunoassay. *Clinical Cgemistry.* 1977; 23(1): 95-99.

142. Fradet Y, Saad F, Aprikian A. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. *Urol.* 2004; 64: 311-315.
143. Fu-Bo Wang, Rui Chen, Shan-Cheng Ren, Xiao-Lei Shi. Prostate cancer antigen 3 moderately improves diagnostic accuracy in Chinese patients undergoing first prostate biopsy. *Asian J. Andrology.* 2017; 19: 238-243.
144. Gaylis F, Keer H, M. Wilson M, et al. Plasminogen activators in human prostate cancer cell lines and tumors: correlation with the aggressive phenotype. *J. Urol.* 1989; 142(1): 193-198.
145. Gerashchenko GV, Bogatyrova OO, Rudenko EE, et al. Genetic and epigenetic changes of NKIRAS1 gene in human renal cell carcinomas. *Experimental Oncology.* 2010; 32 (2): 71-75.
146. Giskedegard GF, Bertilsson H, Selnas KM, et al. Spermine and citrate as metabolic biomarkers for assessing prostate cancer aggressiveness. *PLoS One.* 2013; 8(4): 62375-85.
147. Gonzalgo ML, Pavlovich CP, Lee SM, et al. Prostate cancer detection by GSTP1 methylation analysis of postbiopsy urine specimens. *Clinical cancer research: J. American Association for Cancer Research.* 2003; 9: 2673-77.
148. Goodenough DJ, Rossmann K, Lusted LB. Radiographic applications of receiver operating characteristic curve. *Radiology.* 1974; 110: 89-95. DOI: 10.1148/110.1.89.
149. Gordiyuk VV. Genetic and epigenetic changes of genes on chromosome 3 in human urogenital tumors. *Biopolymers and Cell.* 2011; 27 (1): 25-35.
150. Gotto GT, et al. Development of a nomogram model predicting current bone scan positivity in patients treated with androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *Frontiers of Oncology.* 2014; 4: 296-303. DOI: 10.3389/fonc.2014.00296.
151. Grady WM. Epigenetic events in the colorectum and in colon cancer. *Biochem. Soc. Trans.* 2005; 33: 684-688.

152. Griener M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristics analysis for diagnostic tests. *Preventive Veterinary Medicine*. 2000; 45: 23-41. DOI: 10.1016/S0167-5877(00)00115-X

153. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, et al. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, % p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur. Urol*. 2012; 61: 455-466.

154. Gupta A, Roobol MJ, Savage CJ, et al. A four-kallikrein panel for the prediction of repeat prostate biopsy: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Rotterdam, Netherlands. *Brit. J. Cancer*. 2010; 103: 708-714.

155. Gutman AB, Gutman EB. An "Acid" phosphatase occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J. Clin. Invest*. 1938; 17: 473-478.

156. Haese A, A. de la Taille, H. van Poppel. et al. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men schedules for repeat biopsy. *Eur. Urol*. 2008; 54: 1081-88.

157. Haese A, Graefen M, Steuber T, et al. Total and Gleason grade 4/5 cancer volumes are major contributors of human kallikrein 2, whereas free prostate specific antigen is largely contributed by benign gland volume in serum from patients with prostate cancer or benign prostatic biopsies. *J. Urol*. 2003; 170: 2269-73.

158. Hanley JA, McNeil BJ. A method for comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology*. 1983; 148 (3): 839-843. DOI: 10.1148/radiology.148.3.6878708.

159. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143 (1): 29-36. DOI: [10.1148/radiology.143.1.7063747](https://doi.org/10.1148/radiology.143.1.7063747).

160. Haythorn MR, Ablin RJ. Prostate-specific antigen testing across the spectrum of prostate cancer. *Biomark. Med*. 2011; 5: 515-526.

161. Heidegger I, Klocker H, Steiner E. [-2]proPSA is an early marker for prostate cancer aggressiveness. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2014; 17: 70-74.
162. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease. *Eur. Urol.* 2011; 59: 61-71.
163. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 349 (21): 2042-54.
164. Hessels D, Gunnewiek JMT, I. van Oort. et al. DD3^{PCA3}-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur. Urol.* 2012; 44: 8-16.
165. Hesson LB, Cooper WN, Latif F. Evaluation of the 3p21.3 tumour-suppressor gene cluster. *Oncogene.* 2007; 26 (52): 7283-7301.
166. Hilden J. The area under the ROC curve and its competitors. *Medical Decision Making.* 1991; 11: 95-101. DOI: 10.1177/0272989X9101100204
167. Hirama H, Sugimoto M, Ito K, et al. The impact of baseline [-2] proPSA- related indices on the prediction of pathological reclassification at 1 year during active surveillance for low-risk prostate cancer: the Japanese multicenter study cohort. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014; 140: 257-263.
168. Hong SK. Kallikreins as biomarkers for prostate cancer. *Bio Med Research Int.* 2014; 10 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/526341>.
169. Horoszevich JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res.* 1987; 7(5B): 927-935.
170. Huang YQ, Sun T, Zhong WD, et al. Clinical performance of serum [-2]proPSA derivatives, %p2PSA and PHI, in the detection and management of prostate cancer. *Am. J. Clin. Exp. Urol.* – 2014. – Vol. 2(4). – P. 343 – 350.
171. Iacobuzio-Donahue CA. Epigenetic changes in cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2009; 4: 229-249.
172. Ilic D, Neuberger MM, Djulbegovic M, Dahm P. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 31(1): CD004720.

173. Isharwal S, Makarov DV, Sokoll LJ, et al. ProPSA and diagnostic biopsy tissue DNA content combination improves accuracy to predict need for prostate cancer treatment among men enrolled in an active surveillance program. *Urology*. 2011; 77: 763-766.

174. Ito K, Miyakubo M, Sekine Y, et al. Diagnostic significance of [-2]pro-PSA and prostate dimension-adjusted PSA-related indices in men with total PSA in the 2.0-10.0 ng/mL range. *World. J. Urol*. 2013; 31: 305-311.

175. Jansen FH, RH van Schaik, Kurstjens J. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur. Urol*. 2010; 57: 921-927.

176. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics. *CA-Cancer J. Clin*. 2003; 53: 5-26.

177. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin*. 2011; 61: 69-90.

178. Ji L, Minna JD, Roth JA. 3p21.3 tumor suppressor cluster: prospects for translational applications. *Future Oncology*. 2005; 1 (1): 79-92.

179. Ji P, Diederchs S, Wang W. MALAT-1, a novel noncoding RNA, and thymosin beta4 predict metastasis and survival in early-stage non-small cell lung cancer. *Oncogene*. 2003; 22: 8031-41.

180. Joshi N, de Blok W, Van Muilekom E, Van der Poel H. Impact of posterior musculofascial reconstruction on early continence after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: results of a prospective parallel group trial. *Eur Urol*. 2010; 24(11): 84-89.

181. Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J. Urol*. 2005; 173: 1930-34.

182. Kashuba V, Dmitriev AA, Krasnovetal GS. NotI-microarrays: novel epigenetic markers for early detection and prognosis of high grade serous ovarian cancer. *Int. J. Molecular Sciences*. 2012; 13 (10): 13352-77.

183. Kashuba VI, Skrypka IY, Saraev DV, et al. Identification of changes in gene loci potentially associated with cervical cancer using NotI microarrays. *Ukrain'skyi Biokhimichnyi Zhurnal*. 2006; 78 (2): 113-120.

184. Kattan M, Shariat S, Andrews B, et al. The addition of interleukin-6 soluble receptor and transforming growth factor β 1 improves a preoperative nomogram for predicting biochemical progression in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(19): 3573-79.

185. Kavanagh JP. Sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, citrate and chloride content of human prostatic and seminal fluid. *J. Reprod. Fertil.* 1985; 75: 35-41.

186. Keer H, Gaylis F, Kozlowski J, et al. Heterogeneity in plasminogen activator (PA) levels in human prostate cancer cell lines: increased PA activity correlated with biologically aggressive behavior. *Prostate*. 1991; 18(3): 201-214.

187. Kent JR, Hill M, Bischoff A. Acid phosphatase content of prostate exprostate from patients with advanced prostatic carcinoma. A potential prognostic therapeutic index. *Cancer*. 1970; 25: 858-861.

188. Kline EE, Treat EG, Averna TA, et al. Citrate concentrations in human seminal fluid and expressed prostatic fluid determined via ^1H nuclear magnetic resonance spectroscopy outperform prostate specific antigen in prostate cancer detection. *J. Urol.* 2006; 176: 2274-79.

189. Kondratov AG, Kvasha SM, Stoliar LA, et al. Alterations of the WNT7A gene in clear cell renal cell carcinomas. *PLoS ONE*. 2012; 7 (10): e47012.

190. Kouzuma T, Takahashi M, Endoh T, Kaneko R, Ura N, Shimamoto K, Watanabe N. An enzymatic cycling method for the measurement of myo-inositol in biological samples. *Clin Chim Acta*. 2001; 312(1-2): 143-51.

191. Krasnov GS, Oparina NY, Dmitriev AA, et al. RPN1, a new reference gene for quantitative data normalization in lung and kidney cancer. *Molecular Biology*. 2011; 45 (2): 211-220.

192. Kubota S, Okada M, Imahori K, Ohsawa N. A New Simple Enzymatic Assay Method for Urinary Polyamines in Humans. *Cancer Research*. 1983; 43: 2363-67.
193. Kurek R, Nunez G, Tselis N, et al. Prognostic value of combined “triple”-reverse transcription-PCR analysis for prostate-specific antigen, human kallikrein 2, and prostate-specific membrane antigen mRNA in peripheral blood and lymph nodes of prostate cancer patients. *Clin. Cancer Res*. 2004; 10(17): 5808-14.
194. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening diseases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. *Prostate*. 1999; 38 (2): 83-91.
195. Lander ES, Linton LM, Birren P. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*. 2001; 409 (6822): 860-921.
196. Laxman B, Morris DV, Yu J, et al. A first-generation multiplex biomarker analysis of urine for the early detection of prostate cancer. *Cancer Res*. 2008; 68(3): 645-649.
197. Lazzeri M, Haese A, A de la Taille, et al. Serum isoform [-2]proPSA derivatives significantly improve prediction of prostate cancer at initial biopsy in a total PSA range of 2-10 ng/ml: a multicentric European study. *Eur. Urol*. 2013; 63: 986-994.
198. Le BV, Griffin CR, Loeb S, et al. [-2] Proenzyme prostate specific antigen is more accurate than total and free prostate specific antigen in differentiating prostate cancer from benign disease in a prospective prostate cancer screening study. *J. Urol.* – 2010. – Vol. 183. – P. 1355–1359.
199. LehtoM, Laitinen S, Chinetti D, et al. The OSBP-related protein family in humans. *J. Lipid Research*. 2001; 42 (8): 1203-13.
200. Leman E, Cannon G, Trock B, et al. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology*. 2007; 69(4): 714-720.

201. Lerman MI, Minna JD. The lung cancer homozygous deletion region on human chromosome 3p21.3: identification of the candidate tumor suppressor genes. *Cancer Res.* 2000; 60 (21): 6116-33.
202. Li J, Protopopov A, Wang F, Senchenko V, Petushkov V, et al. NotI subtraction and NotI-specific microarrays to detect copy number and methylation changes in whole genomes. *Proc. Natl Acad Sci USA.* 2002; 99(16): 10724-29.
203. Li W, Wang R, Yan Z, Bai L, Sun Z. High accordance in prognosis prediction of colorectal cancer across independent datasets by multi-gene module expression profiles. *PLoS ONE.* 2012; 7 (3): e33653.
204. Lilja H, Ulmert D, Bjork T, et al. Long-term prediction of prostate cancer up to 25 years before diagnosis of prostate cancer using prostate kallikriens measured at age 44-50 years. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25(4): 431-436.
205. Lin GW, et al. Development of a preliminary nomogram to predict progression of bone scan for castration-resistant prostate cancer. *Onco Targets and Therapy.* 2015; 7 (8): 713-719. DOI: 10.2147/OTT.S77013.
206. Lintula S, Stenman J, A. Bjartell A, et al. Relative concentrations of hK2/PSA mRNA in benign and malignant prostatic tissue. *Prostate.* 2005; 63: 324-329.
207. Liong ML, Lim CR, Yang H, et al. Blood-based biomarkers of aggressive prostate cancer. *PLoS One.* 2012; 7(9): e45802.
208. Liu Y, Hegde P, Zhang F, et al. Prostate cancer – A biomarker perspective. *Front. endocrinol.* 2012; 3: 72-79.
209. Liu Z, Zhao J, Chen XF, et al. CpG island methylator phenotype involving tumor suppressor genes located on chromosome 3p in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2008; 62 (1): 15-22.
210. Loeb S, Catalona WJ. The prostate health index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther. Adv. Urol.* 2014; 6(2): 74-77.
211. Loeb S, Sokoll LJ, Broyles DL, et al. Prospective, multi-center evaluation of the Beckman Coulter prostate health index using WHO calibration. *J. Urol.* 2013; 189(5): 1702-06.

212. Loginov VI, Bazov IV, Khodyrev DS, et al. Human chromosome 3P regions of putative tumor-suppressor genes in renal, breast, and ovarian carcinomas. *Genetika*. 2008; 44 (2): 250-256.

213. Lujambio A, Calin GA, Villanueva A, et al. A microRNA DNA methylation signature for human cancer metastasis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105 (36): 13556-61.

214. Makarov DV, Isharwal S, Sokoll LJ, et al. Pro-prostate-specific antigen measurements in serum and tissue are associated with treatment necessity among men enrolled in expectant management for prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2009; 15(23): 7316-21.

215. Maldonado L, Brait M, Loyo M, et al. GSTP1 promoter methylation is associated with recurrence in early stage prostate cancer. *J. Urology*. 2014; 192 (5): 1542-48.

216. Marchal C, Redondo M, Padilla M, et al. Expression of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in prostatic adenocarcinoma and prostatic intraepithelial neoplasia. *Histol. Histopathol*. 2004; 19(3): 715-718.

217. Marszall MP, Sroka W, Adamowski M, et al. Engrailed-2 protein as a potential urinary prostate cancer biomarker: a comparison study before and after digital rectal examination. *Eur. J. Cancer Prev*. 2015; 24: 51-56.

218. Matsumoto T, Suzuki O, Katsumata Y, Oya M, Nimura Y, Akita M, Hattori T. A fluorometric assay for total diamines in human urine using human placental diamine oxidase. *Clin. Chim. Acta*. 1981; 112: 141-148.

219. McCabe N, Angwafo F, Zaher A, et al. Expression of soluble urokinase plasminogen activator receptor may be related to outcome in prostate cancer patients. *Oncol. Rep*. 2000; 7(4): 879-882.

220. Melki JR, Vincent PC, Brown RD, et al. Hypermethylation of E-cadherin in leukemia. *Blood*. 2000; 15 (95): 3208-13.

221. Mets ChE. ROC analysis in medical imaging: a tutorial review of the literature. *Radiological Physics and Technology*. 2008; 1: 2-12. DOI: 10.1007/s12194-007-0002-1.

222. Metz ChE, Kronman HB. Statistical significance tests for binormal ROC curves. *J. Mathematical Psychology*.1980; 22 (3): 218-243. DOI: 10.1016/0022-2496(80)90020-6.
223. Metz ChE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in Nuclear Medicine*. 1978; 8: 283-298. DOI: 10.1016/S0001-2998(78)80014-2
224. Metz ChE. Receiver operating Characteristic analysis: a tool for the quantitative evaluation of observed performance and imaging systems. *J. American College of Radiology*. 2006; 3 (6): 413-422. DOI: 10.1016/j.jacr.2006.02.021.
225. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer Res*. 2001; 61: 6958-63.
226. Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TG, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. *Cancer Res*. 2000; 60: 756-759.
227. Mistry K, Cable GJ. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *Am. Board Fam. Pract*. 2003; 16: 95-101.
228. Miyake H, Hara I, Yamanaka K, et al. Elavation of serum levels of urokinase-type plasminogen activator and its receptor is associated with disease progression and prognosis in patients with prostate cancer. *Prostate*. 1999; 39(2): 123-129.
229. MiyamotoK, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, et al. Identification of 20 genes aberrantly methylated in human breast cancers. *Int. J. Cancer*. 2005; 116 (3): 407-414.
230. Morgan R, Boxall A, Bhatt A, et al. Engrailed-2 (EN2): A tumor specific urinary biomarker for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2011; 17: 1090-98.
231. Na R, Ye D, F Liu F, et al. Performance of serum prostate-specific antigen isoform [-2]proPSA (p2PSA) and the prostate health index (PHI) in a Chinese hospital-based biopsy population. *Prostate*. 2014; 74: 1569-75.

232. Nakanishi H, Groskopt J, Fritsche HA, et al. PCA3 molecular urine assay correlated with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J. Urol.* 2008; 179: 1804-09.

233. Nakas ChT. Developments in ROC surface analysis and assessment of diagnostic markers in three-class classification problems. *REVSTAT – Statistical J.* 2014; 12 (1): 43-65. URL: <https://www.ine.pt/revstat/pdf/rs140103.pdf>. (Last accessed 31.07.2018).

234. National Cancer Institute. NCI Dictionary of Cancer Terms. Available online: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/cdrid=45618>.

235. Ng CF, Chiu PK, Lam NY, et al. The Prostate Health Index in predicting initial prostate biopsy outcomes in Asian men with prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/Ml. *Int. Urol. Nephrol.* 2014; 46: 711-717.

236. Nisbet R, Elder J, Miner G. *Handbook of Statistical Analysis and Data Mining Applications*. Academic Press, Burlington, Mass, USA, 2009.

237. Nekrasov K, Vikarchuk M, Rudenko E, Ivanitskiy I, Grygorenko V, Danylets R, Kondratov A, Stoliar L, Sharopov B, Kashuba V. 6-gene promoter methylation assay is potentially applicable for prostate cancer clinical staging based on urine collection following prostate massage. *Onology letters.* 2019 Dec; 18(6): 6917–25.

238. Noguchi M, Noda S, Nakashima O, et al. Suspension technique improves rapid recovery of urinary continence following radical retropubic prostatectomy. *Kurume Med. J.* 2004; 51: 245-251.

239. Nowroozi MR, Momeni SA, Moghadam SO, et al. Prostate-specific antigen density and Gleason score predict adverse pathologic features in patients with clinically localized prostate cancer. *Nephrourol Mon.* 2016; 8(6): 1204-10. DOI: 10.5812/numonthly.e39984.

240. Nygard Y, Haukaas S A, Eide G E, Halvorsen O J. Prostate cancer antigen-3 (PCA3) and PSA3-based nomograms in the diagnosis of prostate cancer:

an external validation of Hansen's nomogram on a Norwegian cohort. *Scand J. Urol.* 2015; 49: 8-15.

241. Papatsoris A, Mandron E. Anterior suspension of the dorsal vein complex

and fixation of the anterior fibromuscular stroma during laparoscopic prostatectomy for facilitating early continence. *BJU Int.* 2009; 104: 1542-46.

242. Patel VR, Coelho RF, Palmer KJ, Rocco B. Periurethral suspension stitch during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: description of the technique and continence outcomes. *Eur. Urol.* 2009; 56: 407-582.

243. Pavlova TV, Kashuba VI, Muravenko OV, et al. Use of NotI microarrays in analysis of epigenetic and structural changes in epithelial tumor genomes by the example of human chromosome 3. *Molecular Biology.* 2009; 43 (2): 313-320.

244. Perdoni S, Bruzzese D, Ferro M, et al. Prostate health index (phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy. *Prostate.* 2013; 73: 227-235.

245. Perkins NJ, Schisterman EF, Vexler A. ROC curve inference for best linear combination of two biomarkers subject to limits of detection. *Biometrical J.* 2011; 53 (3): 464-476. DOI: 10.1002/bimj.201000083.

246. Petterson A, Graff RE, Bauer SR. The TMPRSS2-ERG rearrangement, ERG expression, and prostate cancer outcomes: a cohort study and meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers and prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2012; 21: 1497-09.

247. Poliseno L, Haimovic A, Christos PJ, Vega Y Saenz de Miera EC, et al. Deletion of PTENP1 pseudogene in human melanoma. *J. Invest Dermatol.* 2011; 131(12): 2497-500.

248. Porten SP, Whitson JM, Cowan JE, Cooperberg MR, et al. Changes in prostate cancer grade on serial biopsy in men undergoing active surveillance. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2795-2800.

249. Qu M, Ren Sh-Ch, Sun Y. Current early diagnostic biomarkers of prostate cancer. *Asian J. Androl.* 2014; 16: 549-554.
250. Ren S, Wang F, Shen J, Sun Y, Xu W, Lu J, et al. Long non-coding RNA metastasis associated in lung adenocarcinoma transcript 1 derived mini RNA as a novel plasma-based biomarker for diagnosing prostate cancer. *Eur. J. Cancer.* 2013; 49(13): 2949-59.
251. Ren S, Peng Z, Mao JH. RNA-analysis of prostate cancer in the Chinese population identifies recurrent gene fusion, cancer-associated long noncoding RNAs and aberrant alternative splicing. *Cell Res.* 2012; 22: 806-821.
252. Richiardi L, Fiano V, Grasso C, et al. Methylation of APC and GSTP1 in non-neoplastic tissue adjacent to prostate tumour and mortality from prostate cancer. *PLoS ONE.* 2013; 8 (7): e68162.
253. Rocco F, Carmignani L, Acquati P, et al. Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol.* 2006; 175: 2201-6.
254. Romero D, O'Neill C, Terzic A, et al. Endoglin regulates cancer-stromal cell interactions in prostate tumors. *Cancer Res.* 2011; 71: 3482-93.
255. Romero OJ, Garcia GB, Campos JF, et al. Prostate cancer biomarkers: an update. *Urol. Oncol.* 2014; 32(3): 252-260.
256. Roobol MJ, Schroder FH, Crawford ED, et al. A framework for the identification of men at increased risk for prostate cancer. *J. Urol.* 2009; 182: 2112-22.
257. Roobol MJ, Zhu X, Schroder FH, et al. A calculator for prostate cancer risk 4 years after an initially negative screen: Findings from ERSPC Rotterdam. *Eur. Urol.* 2012; 4: 627-633.
258. Rosenberg EE, Prudnikova TY, Gerashchenko GV, Grigorieva EV, Kashuba VI. Search for genes – potential markers of aggressiveness and metastasis for human prostate cancer. *Biopolymers and Cell.* 2013; 29 (6): 499-505.

259. Roupp MD, Perkins NJ, Whitcomb BW, Schisterman EF. Youden index and optimal cut-point estimated from observations affected by a lower limit of detection. *Biometrical J.* 2008; 50 (3): 419-430. DOI: 10.1002/bimj.200710415.

260. Rubin MA, Bismar TA, Andren O, et al. Decreased alpha-methylacyl CoA racemase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2005; 14: 1424-32.

261. Rubio-Briones J, Borgue A, Esteban L M, Casanova J. Optimizing the clinical utility of PCA3 to diagnose prostate cancer in initial prostate biopsy. *BMC Cancer.* 2015; 15; 633-639.

262. Russell DH. Increased polyamine concentrations in the urine of human cancer patients. *Nature.* 1971; 233: 144-145.

263. Salami SS, Schmidt F, Laxman B. Combining urinary detection of TMPRSS2-ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2013; 31: 566-571.

264. Salman JW, Schoots IG, Carlsson SV, et al. Prostate specific antigen as a tumor marker in prostate cancer: biochemical and clinical aspects. In *Advances in cancer biomarkers*; ed. by R. Scatana. Springer Science, 2015: 93-114.

265. Salozhin SV, Prokhortchouk EB, Georgiev GP. Methylation of DNA – One of the Major Epigenetic Markers. *Biochemistry.* 2005; 70: 525-532.

266. Sambrook J, Fritsch EF, Maniatis T. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual.* Cold Spring Harbor Laboratory Press. – Cold Spring Harbor, 1989.

267. Sardana G, Jung K, Stephan C, Diamandis EP. Proteomic analysis of conditioned media from the PCA3, LNCaP, and 22Rv1 prostate cancer cell lines: Discovery and validation of candidate prostate cancer biomarkers. *J. Proteome Res.* 2008; 7: 3329-38.

268. Sardana G, Dowell B, Diamandis E. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin. Chem.* 2008; 54(12): 1951-60.

269. Scattoni V, Lazzeri M, Lughezzani G. Head-to-head comparison of prostate health index and urinary PCA3 for predicting cancer at initial or repeat biopsy. *J. Urol.* 2013; 190: 496-501.

270. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360: 1320-28.

271. Schipper RG, Romijn JC, Cuijpers VMJ, Verhofstad A A J. Polyamines and prostatic cancer. *Biochemical Society Transactions.* 2003; 31: 375-379.

272. Şeker R, Fidancı V, Erol D, Yalbuşdag O, Saydam G, Senes M. A simple modified method for urine citrate determination. *Turk J. Biochem.* 2009; 34 (3): 173-177.

273. Semjonow A, Kopke T, Eltze E, et al. Pre-analytical in-vitro stability of [-2]proPSA in blood and serum. *Clin. Biochem.* 2010; 43: 926-928.

274. Senchenko VN, Kisseljova NP, Ivanova TA, et al. Novel tumor suppressor candidates on chromosome 3 revealed by NotI-microarrays in cervical cancer. *Epigenetics.* 2013; 8 (4): 409-420.

275. Serkova NJ, Gamito EJ, Jones RH, et al. The metabolites citrate, myo-inositol, and spermine are potential age-independent markers of prostate cancer in human expressed prostatic secretion. *Prostate.* 2008; 68: 620-628.

276. Shariat S, Andrews B, Kattan M. Plasma levels of interleukin-6 and its soluble receptor are associated with prostate cancer progression and metastasis. *Urology.* 2001; 58(6): 1008-15.

277. Shariat S, Lamb D, Kattan M, et al. Association of preoperative plasma levels of insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding proteins-2 and -3 with prostate cancer invasion, progression, and metastasis. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(3): 833-841.

278. Shariat S, Menesses-Diaz A, Kim I, et al. Tissue expression of transforming growth factor β 1 and its receptors: correlation with pathologic

features and biochemical progression in patients undergoing radical prostatectomy. *Urology*. 2004; 63(6): 1191-97.

279. Shariat S, Roehrborn C, McConnel J, et al. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J. Clin. Oncol*. 2007; 25(4): 349-355.

280. Shariat S, Walz J, Roehrborn C, et al. Early postoperative plasma transforming growth factor β 1 is a strong predictor of biochemical progression after radical prostatectomy. *J. Urol*. 2008; 179(4): 1593-97.

281. Shiraishi C, Aoki T, et al. TBP-interacting protein 120B (TIP120B)/cullin-associated and neddylation-dissociated 2 (CAND2) inhibits SCF-dependent ubiquitination of myogenin and accelerates myogenic differentiation. *J. Biological Chemistry*. 2007; 282 (12): 9017-28.

282. Singal R, Ferdinand L, Reis IM, Schlesselman JJ. Methylation of multiple genes in prostate cancer and the relationship with clinicopathological features of disease. *Oncology Reports*. 2004; 12 (3): 631-637.

283. Smith CM, Bora PS, Bora NS, et al. Genetic and radiation-reduced somatic cell hybrid sublocalization of the human GSTP1. *Cytogen. Cell Gener*. 1995; 71: 235-239.

284. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2]proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2010; 19: 1193-1200.

285. Song Y, et al. Clinical significance of circulating microRNAs as markers in detecting and predicting congenital heart defects in children. *J. Translational Medicine*. 2018; 16 (1): 1153-61. DOI: 10.1186/s12967-018-1411-0.

286. Sreekumar A, Poisson LM, Rajendiran TM, et al. Metabolomic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. *Nature*. 2009; 457: 910-914.

287. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, et al. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J. Urol.* 1998; 160: 2412-17.

288. Stamey TA, Johnstone IM, McNeal JE, Lu AY, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen levels between 2 and 22 ng/ml correlate poorly with post-radical prostatectomy cancer morphology: prostate specific antigen cure rates appear constant between 2 and 9 ng/ml. *J. Urol.* 2002; 167: 103-111.

289. Steenbergen RDM, Ongenaert M, Snellenberg S, et al. Methylation-specific digital karyotyping of HPV16E6E7-expressing human keratinocytes identifies novel methylation events in cervical carcinogenesis. *J. Pathology.* 2013; 231 (1): 53-62.

290. Stephan C, Vincendeau S, Houlgatte A, et al. Multicenter evaluation of [-2]prostate-specific antigen and the prostate health index for detecting prostate cancer. *Clin. Chem.* 2013; 59: 306-314.

291. Steuber T, Helo P, Lilja H. Circulating biomarkers for prostate cancer. *World J. Urol.* 2007; 25: 111-119.

292. Steuber T, Vickers AJ, Serio AM, et al. Comparison of free and total forms of serum human Kallikrein 2 and prostate-specific antigen for prediction of locally advanced and recurrent prostate cancer. *Clin. Chem.* 2006; 53 (2): 233-240.

293. Steuber T, Vickers A, Haese A, et al. Free PSA isoforms and intact and cleaved forms of urokinase plasminogen activator receptor in serum improve selection of patients for prostate cancer biopsy. *Int. J. Cancer.* 2007; 120(7): 1499-1504.

294. Steuber T, Vickers A, Haese A, et al. Risk assessment for biochemical recurrence prior to radical prostatectomy: significant enhancement contributed by human glandular kallikrein 2 (hK2) and free prostate specific antigen (PSA) in men with moderate PSA elevation in serum. *Int. J. Cancer.* 2006; 118: 1234-40.

295. Strand SH, Orntoft TF, Sorensen KD. Prognostic DNA methylation

markers for prostate cancer. *Int. J. Molecular Sciences*. 2014; 15 (9): 16544-76.

296. Strathdee G, Davies BR, Vass JK, et al. Cell type-specific methylation of an intronic CpG island controls expression of the MCJ gene. *Carcinogenesis*. 2004; 25 (5): 693-670.

297. Struys EA, Heijboer AC, J. van Moorselaar, et al. Serum sarcosine is not a marker for prostate cancer. *Ann. Clin. Biochem*. 2010; 47: 282-290.

298. Sun T, Wang Q, Balk S, et al. The role of microRNA-221 and microRNA-222 in androgen-independent prostate cancer cell lines. *Cancer Res*. 2009; 69: 3356-63.

299. Swets JA. ROC analysis applied to the evaluation of medical imaging techniques. *Investigative Radiology*. 1979; 14 (2): 109-121.

300. Szyf M. DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy. *Biochemistry*. 2005; 70 (5): 533-549.

301. Takenaka A, Tewari A, Leung RA, Bigelow K. Preservation of the puboprostatic collar and puboperineoplasty for early recovery of urinary continence after robotic prostatectomy: anatomic basis and preliminary outcomes. *Eur. Urol*. 2007; 51: 440-443.

302. Taylor BS, Schultz N, Hieronymus H, et al. Integrative genomic profiling of human prostate cancer. *Cancer Cell*. 2010; 18 (1): 11-22.

303. Tewari A, Jhaveri J, Rao S, et al. Total reconstruction of the vesico-urethral junction. *BJU Int*. 2008; 101: 871-877.

304. Thomas JA, Gerber L, Moreira DM, et al. Prostate cancer risk in men with prostate and breast cancer family history: results from the REDUCE study. *J. Intern. Med*. 2012; 272: 85-92.

305. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J. Natl. Cancer Inst*. 2006; 98: 529-534.

306. Tinzl M, Marberger M, Horvath S, et al. DD3PCA3 RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur. Urol*. 2004; 64: 182-186.

307. Tosoian JJ, Loeb S, Feng Z. Association of [-2]proPSA with biopsy reclassification during active surveillance for prostate cancer. *J. Urol.* 2012; 188: 1131-36.
308. Tosoian JJ, JohnBull E, Trock BJ, et al. Pathological outcomes in men with low risk and very low risk prostate cancer: implications on the practice of active surveillance. *J. Urol.* 2013; 190: 1218-22.
309. Tsunashima R, Naoi Y, Kagaraetal N. Construction of multigene classifier for prediction of response to and prognosis after neoadjuvant chemotherapy for estrogen receptor positive breast cancers. *Cancer Letters.* 2015; 365 (2): 166-173.
310. Uetsuki H, Tsunemori H, Taoka R, et al. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *J. Urol.* 2005; 174: 514-518.
311. Van den Bergh RCN, Vasarainen Van der Poel HG, et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre “Prostate cancer research International: Active surveillance study. *BJU Int.* 2009; 105: 956-962.
312. Van Iersel MP, Wities WPJ, CH de la Rossete, et al. Prostate-specific antigen density: correlation with histological diagnosis of prostate cancer, benign prostatic hyperplasia and prostatitis. *British J. Urol.* 1995; 76: 47-53.
313. Van Velthoven RF, Ahlering TE, Peltier A, et al. Technique for laparoscopic running urethrovesical anastomosis: the single knot method. *Urology.* 2003; 61: 699-702.
314. Venter JC, Adams MD, Myers EW. The sequence of the human genome *Science.* 2001; 291: 1304-15.
315. Vickers A J, Cronin AM, Aus G.A panel of kallikrien markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med.* 2008; 6: 19-24.

316. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four kallikrein panel: an independent replication. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(15): 2493-98.

317. Viers BR, Sukov WR, Gettman MT. et al. Primary Gleason grade 4 at the positive margin is associated with metastasis and death among patients with Gleason 7 prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2014;66:1116-1124.

318. Vukovich I, Djordjevic D, Bojanic N, Babic U, Soldatovic I. Predictive value of [-2]proPSA (p2PSA) and its derivatives for the prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0ng/ml PSA range. *J. Clin. Oncol.* 2017; 43 (1): 48-56.

319. Wald NJ, Bestwick JP. Is the area under an ROC curve a valid measure of the performance of a screening or diagnostic test? *J. Medical Screening.* 2014; 21 (1): 51-56. DOI: 10.1177/0969141313517497.

320. Weiss G, Cottrell S, Distler J, et al. DNA methylation of the PITX2 gene promoter region is a strong independent prognostic marker of biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Urology.* 2009; 181 (4): 1678-85.

321. Wen-Bin N, Shi-Liang G, Ying-Li L, et al. Promoter methylation of protocadherin8 is an independent prognostic factor for biochemical recurrence of early-stage prostate cancer. *Med. Sci. Monit.* 2014; 20: 2584-89.

322. Wilson AS, Power BE, Molloy PL. DNA hypomethylation and human diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2007; 1: 138-142.

323. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 203-213.

324. Wolff J, Fandel T, Borchers H. Serum concentrations of transforming growth factor- β 1 in patients with benign and malignant prostatic diseases. *Anticancer Res.* 1999; 19(4A): 2657-59.

325. Woodson K, O'Reilly KJ, Ward DE, et al. CD44 and PTGS2 methylation are independent prognostic markers for biochemical recurrence among prostate cancer patients with clinically localized disease. *Epigenetics.* 2006; 1 (4):

183-186.

326. Woodson K, O'Reilly K J, Hanson JC. The usefulness of the detection of GSTP1 methylation in urine as a biomarker in the diagnosis of prostate cancer. *J. Urol.* 2008; 179: 508-511.

327. Xu J, Sun J, Zheng SL. Prostate cancer risk-associated genetic markers and their potential clinical utility. *Asian J. Androl.* 2013; 15: 314-322.

328. Yang L, Lin C, Jin C, Yang JC, Tanasa B, Li W, et al. PlncRNA-dependent mechanisms of androgen-receptor-regulated gene activation programs. *Nature.* 2013; 500 (7464): 598-602.

329. Yang X-Y, Lai X-G, Zhang Y, Pei J-M, Yang A-G, Zhou S-S. siRNA-mediated silencing of ClC-2 gene inhibits proliferation of human U-87 gliomacells. *Ai Zheng.* 2006; 25 (7): 805-810.

330. Yeh JH, Sidhu SS, Chan AC. Regulation of a late phase of T cell polarity and effector functions by Crtam. *Cell.* 2008; 132: 846-859.

331. Yu J, Mani RS, Cao Q. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusion in prostate cancer progression. *Cancer Cell.* 2010; 17: 443-454.

332. Zabarovsky ER, Gizatullin R, Podowski RM, Zabarovska VV, Xie L, et al. NotI clones in the analysis of the human genome. *Nucleic Acids Res.* 2000; 28 (7): 1635-39.

333. Zardo G, Marenzi S, Caiafa P. H1 histone as a trans-acting factor involved in protecting genomic DNA from full methylation. *Biol. Chem.* 1998; 379 (6): 647-654.

334. Zhang W, Jiao H, Zhang X, et al. Correlation between the expression of DNMT1, and GSTP1 and APC, and the methylation status of GSTP1 and APC in association with their clinical significance in prostate cancer. *Molecular Medicine Reports.* 2015. 12 (1): 141-146.

335. Zhao Z, Ma W, Zeng G, et al. Preoperative serum levels of early prostate cancer antigen (EPCA) predict prostate cancer progression in patients undergoing radical prostatectomy. *Prostate.* 2012; 72: 270-279.

336. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DL. Statistical Methods in Diagnostic Medicine. Wiley and Sons Inc., New York. 2nd edition 2011: 555.
337. Zijlstra C, Stoorvogel W. Prostatomes as a source of diagnostic biomarkers for prostate cancer. J Clin Invest. 2016 Apr 1; 126(4).

Додаток А

В табл. 1 та 2 представлені значення β_0 та β_1 , а також SE (β_0) та SE (β_1) для 7 біомаркерів крові та 7 біомаркерів сечі.

Таблиця 1

Визначення величин коефіцієнтів β_0 для різних біомаркерів крові та сечі та перевірка їх статистичної значущості по критерію Вальда

Біомаркер	β_0	SE(β_0)	W_Z	$P> z $
зПСА	-0,83	0,17	-4,88	<0,0001
вПСА	-0,21	0,14	-5,93	<0,0001
% вПСА	0,83	0,19	4,37	<0,001
[-2] проПСА	0,15	0,06	2,5	<0,013
% [-2] проПСА	-0,15	0,06	-2,5	<0,013
Індекс здоров'я	-0,15	0,05	-3,0	<0,003
ПСАГ	-0,15	0,05	-3,0	<0,003
РСАЗ	-0,35	0,10	-3,50	<0,001
Цитрат	-0,96	0,19	-5,05	<0,0001
Цинк	1,20	0,05	27,21	<0,0001
Міоїнозитол	1,80	0,07	25,71	<0,0001
Саркозин	-0,20	0,07	-2,86	<0,005
Спермін	2,40	0,27	8,89	<0,0001
Кисла фосфатаза	0,80	0,15	5,33	<0,0001

Таблиця 2

Визначення величин коефіцієнтів β_1 для різних біомаркерів крові та сечі та перевірка їх статистичної значущості по критерію Вальда

Біомаркер	β_0	$SE(\beta_0)$	W_z	$P> z $
зПСА	0,29	0,09	2,22	<0,027
вПСА	0,12	0,06	2,0	<0,046
% вПСА	-1,31	0,28	-4,68	<0,001
[-2] проПСА	0,013	0,0031	4,33	<0,001
% [-2] проПСА	0,31	0,01	31,05	<0,0001
Індекс здоров'я	0,031	0,004	7,75	<0,0001
ПСАГ	2,6	0,87	2,99	<0,003
РСАЗ	0,037	0,006	6,17	<0,0001
Цитрат	-0,0043	0,0011	3,91	<0,001
Цинк	-0,08	0,017	4,71	<0,001
Міоїнозитол	-0,04	0,008	-5,0	<0,001
Саркозин	-0,09	0,003	30,02	<0,0001
Спермін	-0,025	0,0031	8,06	<0,0001
Кисла фосфатаза	-0,03	0,007	4,29	<0,0001

На рис. 1 представлена концентраційна залежність лоджиту зПСА, котрий змінюється за формулою $g = -0,83 + 0,29 x$, де x визначає кількість біомаркера в одиниці об'єму крові (мл). З представленої формули випливає, що β_0 дорівнює $-0,83$, а $\beta_1 = 0,29$. Це говорить про їх статистичну значущість ($p < 0,01$). З графічного представлення лоджиту вбачається, що він лінійно зростає. При цьому його довірчі інтервали, котрі на графіку накреслені нижньою та верхньою кривими, визначаються статистично значущими змінними лоджиту кожного значення зПСА з імовірністю $p = 0,95$. Через те, можна легко встановити, що для критичного значення зПСА в 4 нг/мл $g = -0,20 + 0,56 x$.

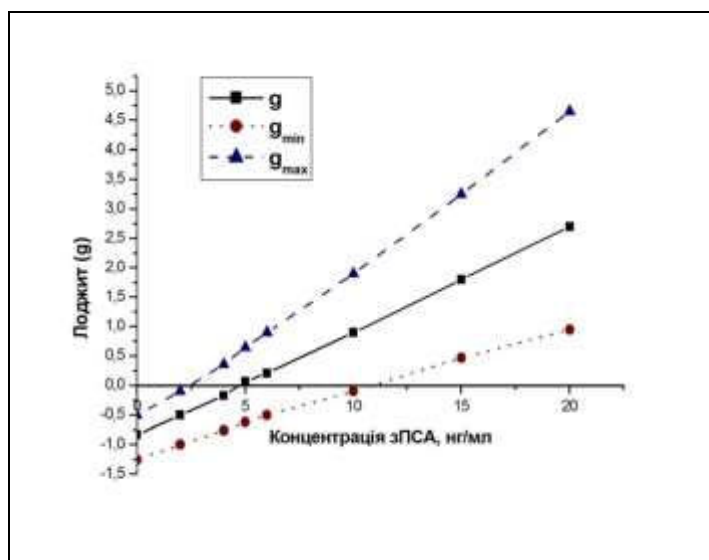


Рис. 1 Залежність лоджита зПСА від концентрації біомаркера в крові пацієнтів

На рис. 2 показана залежність зміни лоджиту вПСА від концентрації цього біомаркера в крові. Лоджит змінюється за формулою $g = -0,21 + 0,22 x$, де x позначає концентрацію вПСА. Як бачимо, на відрізок до $0,9$ нг/мл значення лоджиту від'ємні, а потім стають позитивними. β_0 для лоджиту вПСА дорівнює $-0,21$, а $\beta_1 = 0,12$. В свою чергу, коефіцієнт Вальда для β_0 має значення $-5,93$ (табл. 1), β_1 також є статистично значущим.

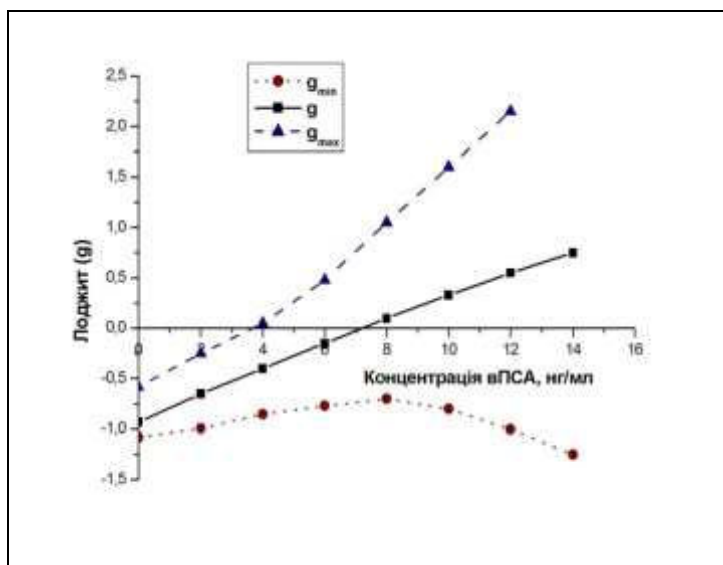


Рис. 2 Залежність лоджита вПСА від концентрації біомаркера в крові пацієнтів

На рис. 3 представлений графік залежності лоджиту % вПСА від його прогностичного значення. В табл. 1 та 2 представлені значення β_0 та β_1 , а також проведена перевірка їх статистичної достовірності.

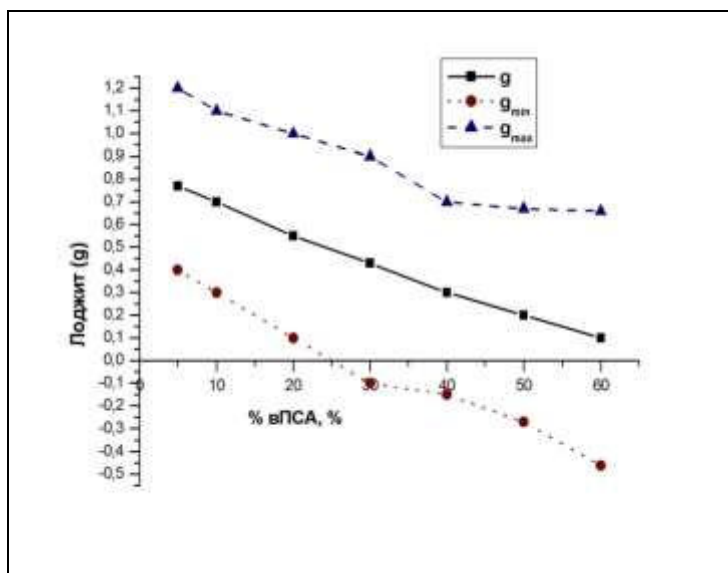


Рис. 3 Залежність лоджита % вПСА від концентрації біомаркера в крові пацієнтів

Регресійна залежність лоджиту для [-2] проПСА описується рівнянням $g = 0,15 + 0,013 x$, де x – концентрація біомаркера в сироватці крові (рис. 4).

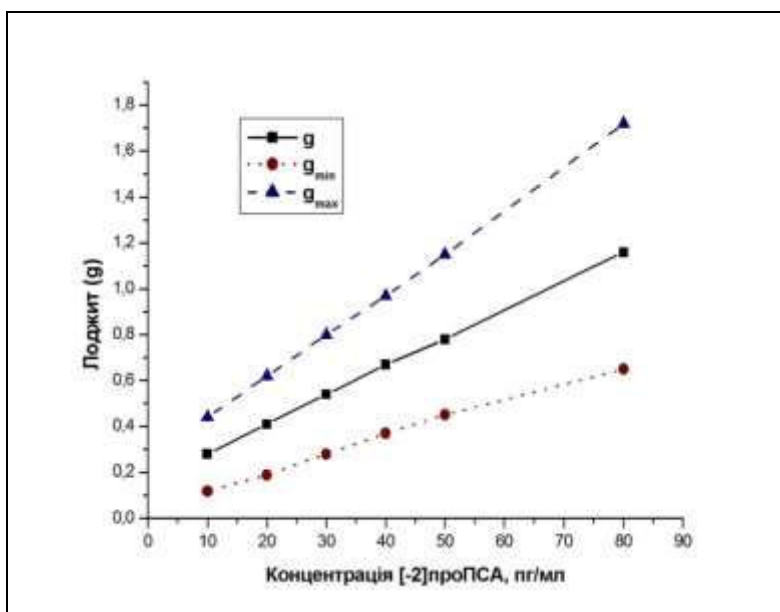


Рис. 4 Залежність лоджита [-2] проПСА від концентрації біомаркера в крові пацієнтів

Мінімальна ймовірність визначення РПЗ тут знаходиться в межах 59 – 69 %, при цьому регресійне рівняння для лоджиту має вигляд $g = -0,15 + 0,031 x$, де x – процентне значення біомаркеру (рис. 5).

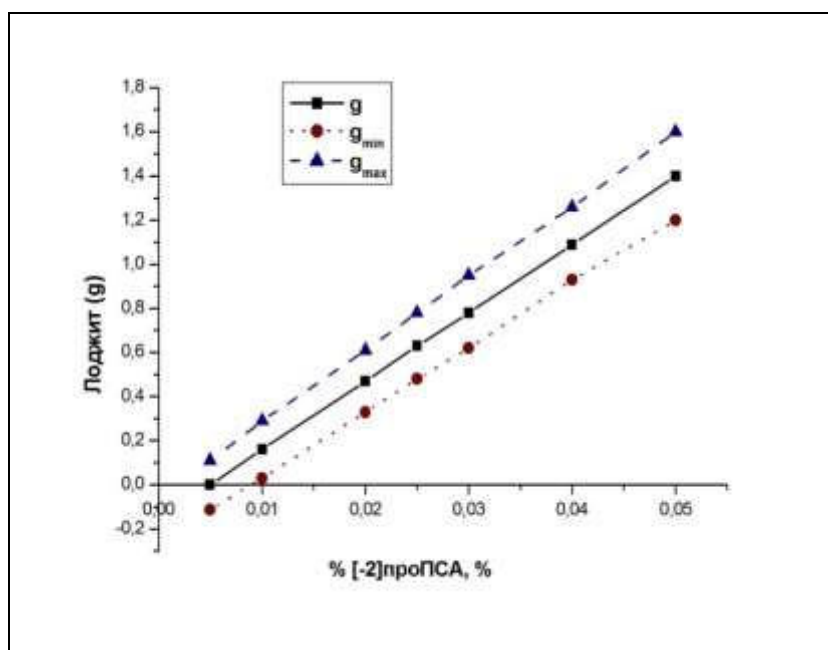


Рис. 5 Залежність лоджита % [-2] проПСА від концентрації біомаркера в крові пацієнтів

Відповідне рівняння для лоджиту ІЗ має вигляд $g = -0,15 + 0,031 x$, де x – умовні одиниці біомаркеру (рис. 6).

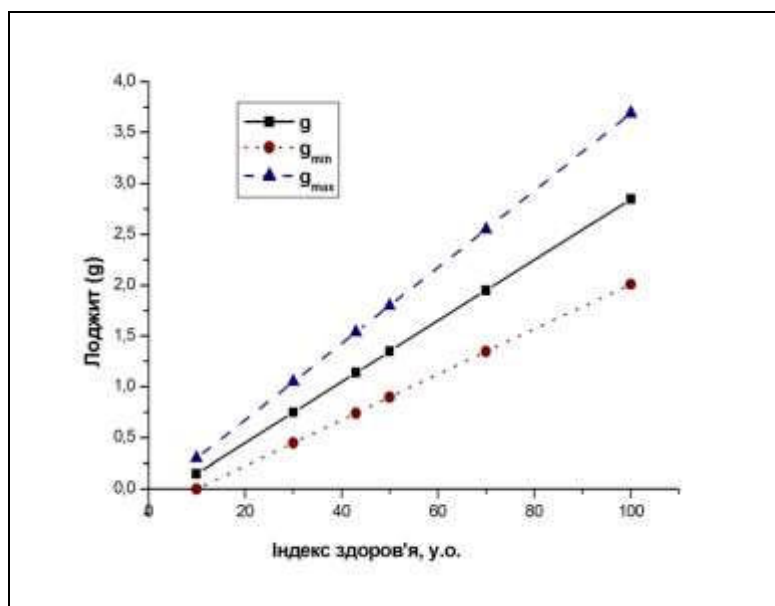


Рис. 6 Залежність лоджита індексу здоров'я від величини біомаркера в крові пацієнтів

Регресійне рівняння для лоджиту ПСАГ виглядає наступним чином: $g = -0,15 + 2,6 x$, де x вимірюється в концентраційних одиницях зПСА (нг/мл) в одиниці об'єму крові (см³) (рис. 7).

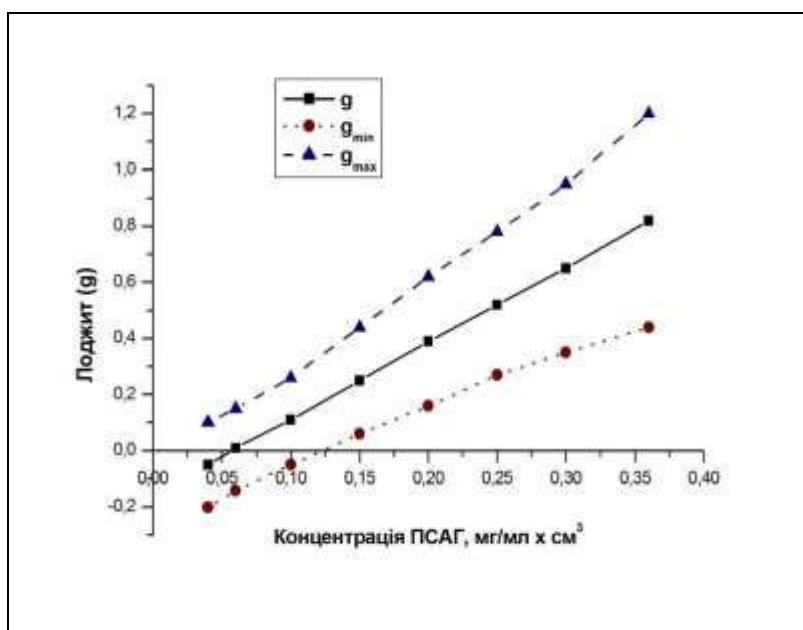


Рис. 7 Залежність лоджита ПСАГ від величини біомаркера в крові пацієнтів

Лоджит цього біомаркера змінюється за рівнянням $g = -0,35 + 0,0037 x$, де x копійність експресії гену PCA3 (рис. 8).

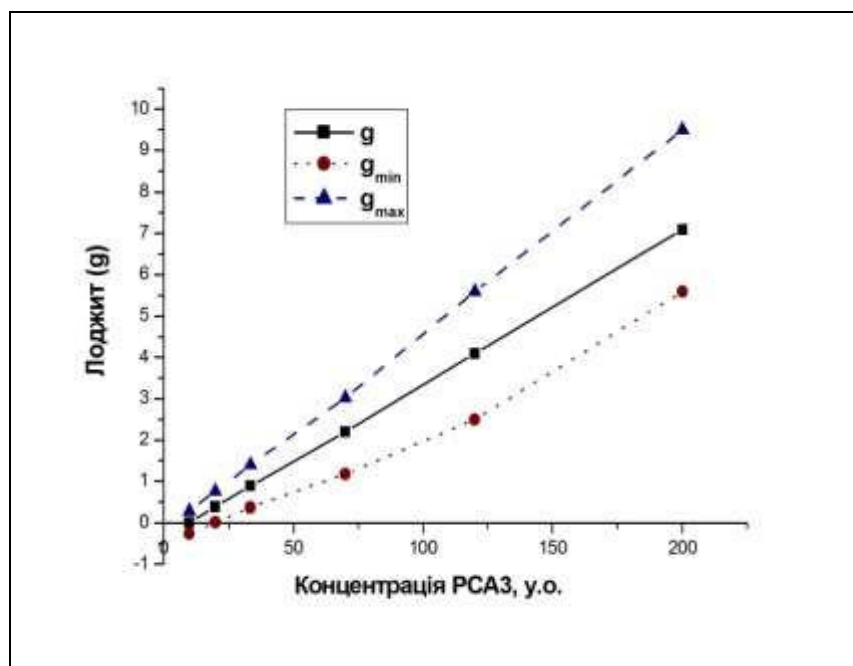


Рис. 8 Залежність лоджита PCA3 від величини біомаркера в сечі пацієнтів

Концентраційні залежності лоджиту та ефективності цитрату як біомаркеру, представлені відповідно на рис. 9.

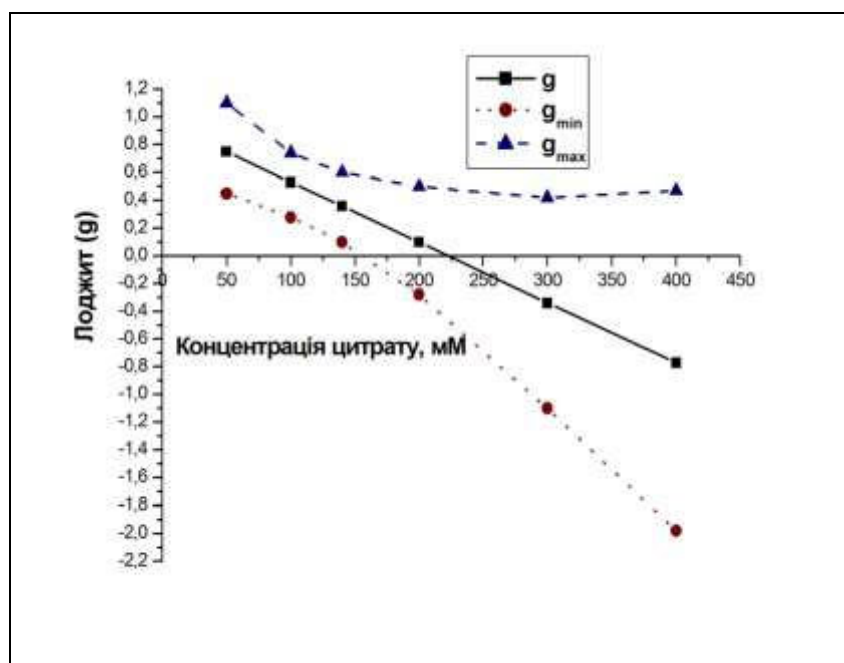


Рис. 9 Залежність лоджита цитрату від концентрації біомаркера в сечі пацієнтів

Лоджит цинку змінюється згідно з рівнянням $g = 1,2 - 0,08 x$, де x – концентрація цинку в сечі (мМ) (рис. 10).

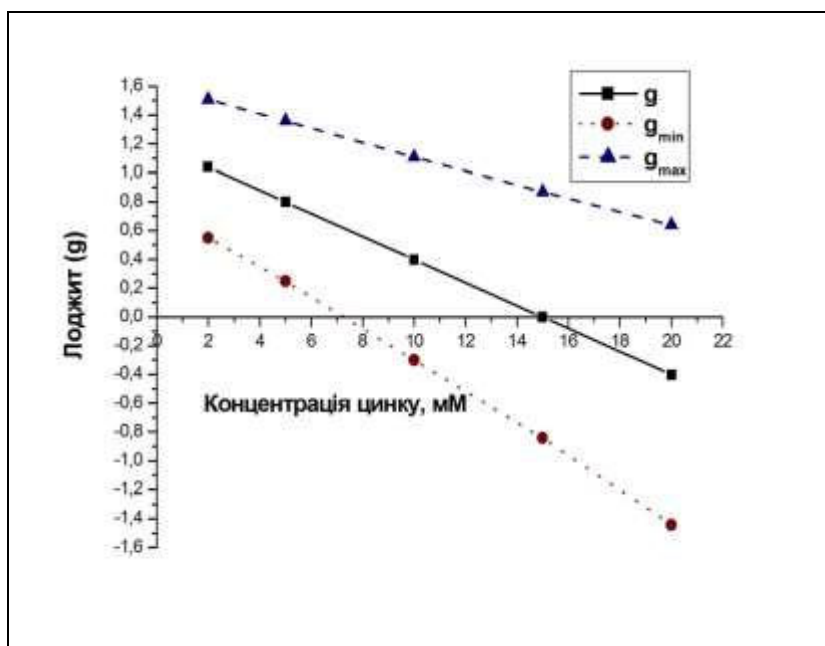


Рис. 10 Залежність лоджита цинку від концентрації біомаркера в сечі пацієнтів

Графік лоджиту міоїнозиту показаний на рис. 11.

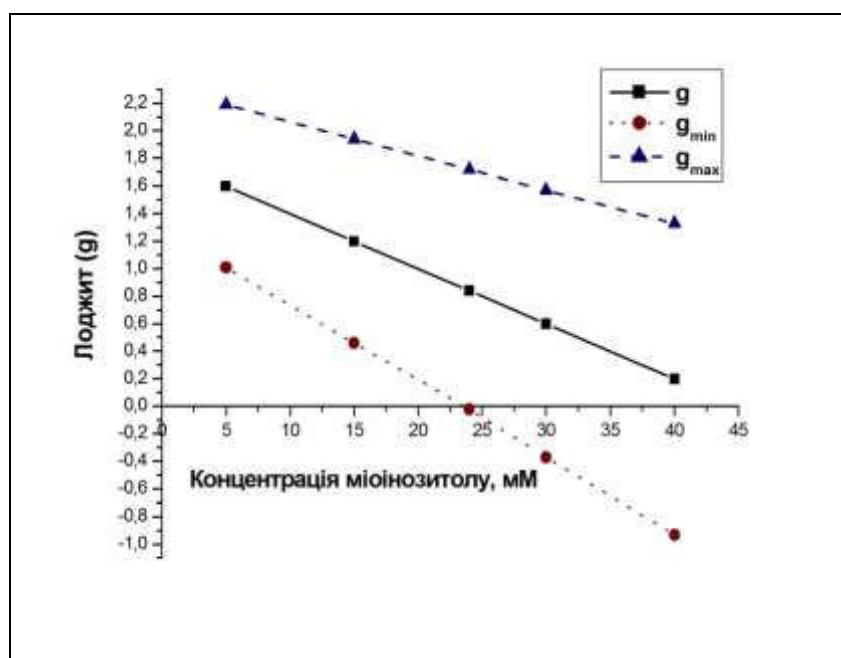


Рис. 11 Залежність лоджита міоїнозиту від концентрації біомаркера в сечі пацієнтів

Лоджит серкозину графічно представлений на рис. 12.

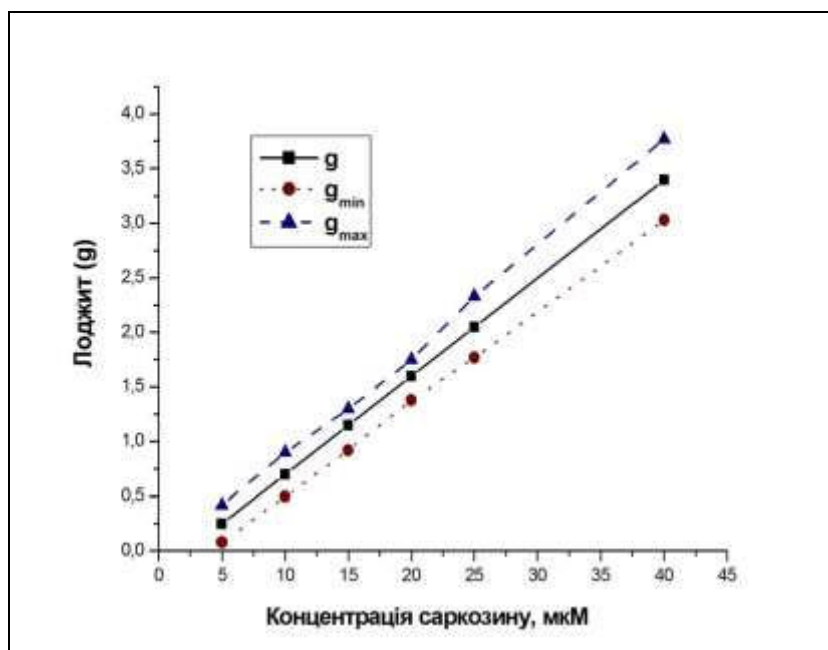


Рис. 12 Залежність лоджита саркозину від концентрації біомаркера в сечі пацієнтів

На рис. 13 показана концентраційна залежність лоджиту сперміну, зміни якого зі збільшенням його концентрації в сечі відбуваються згідно з рівнянням $g = 2,40 - 0,025 x$, де x – концентрація біомаркера в сечі.

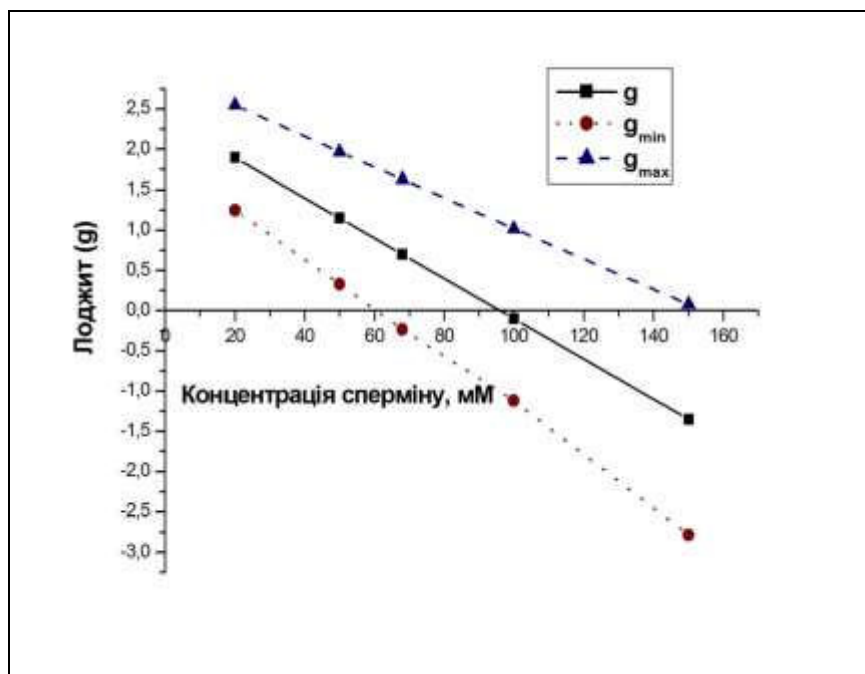


Рис. 13 Залежність лоджита сперміну від концентрації біомаркера в сечі пацієнтів

На рис. 14 графічно зображена залежність зміни лоджиту кислої фосфатази від її концентрації в сечі, котра характеризується лінійним зменшенням зі збільшенням кількості біомаркера відповідно до рівняння $g = 0,8 - 0,03 x$, де x – концентрація кислої фосфатази в молярних одиницях.

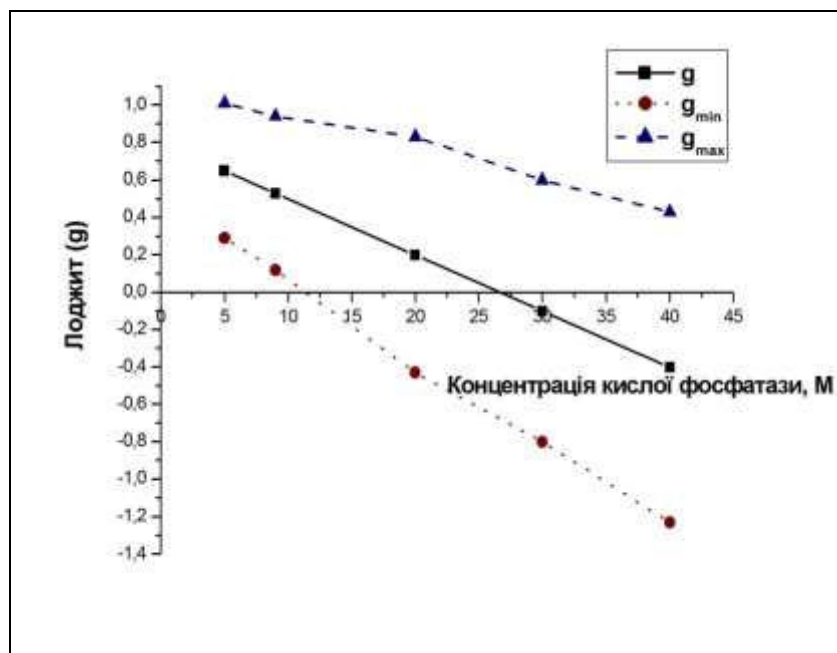


Рис. 14 Залежність лоджита кислої фосфатази від концентрації біомаркера в сечі пацієнтів

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

І. Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Данилець РО. Рак передміхурової залози в аспекті основних результатів надання спеціалізованої допомоги. *Здоров'є чоловічини*. 2017; 1(60): 110-116.
2. Данилець РО. Діагностичне та прогностичне значення коефіцієнта РСА3 у хворих із новоутвореннями передміхурової залози. *Урологія*. 2018; 2: 37-45.
3. Данилець РО. Особливості захворюваності, поширеності раку передміхурової залози в Україні в регіональному аспекті за даними довготривалого спостереження. *Урологія*. 2017; 2(81): 39-48.
4. Данилець РО. Високомолекулярні білкові біомаркери раку передміхурової залози. Перспективи використання в сучасній онкоурології. *Здоров'є чоловічини*. 2017; 2(61): 37-43.
5. Vozianov SO, Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Banas OO, Volkov SS. Oncologic outcomes of radical prostatectomy and prognostic stratification in patients with clinically locally advanced prostate cancer. *EUREKA: Health Sciences*. 2017; 2: 30-37. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
6. Шамраєв СН, Бабюк ІА, Форостына СП, Божко НН, Данилець РО. Возможности простатического специфического антигена и его расчетных производных в диагностике рака предстательной железы. *Університетська клініка*. 2011; 7(1): 80-83. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення

первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

7. Григоренко ВН, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СН, Данилець РО, Вікарчук МВ. Молекулярные маркеры в прогнозировании биохимического рецидива рака предстательной железы после радикального хирургического лечения. *Онкология. Журнал имени П.А.Герцена*. 2014; 6: 32-36. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
8. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Сайдакова НО. Нові імуногістохімічні маркеры раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії. *Здоровье мужчины*. 2014; 2(49):110-114. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
9. Григоренко ВМ, Романенко АМ, Базалицкая СВ, Межерицкий СМ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Молекулярні маркеры прогнозу перебігу місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2014; 3/1: 22-25. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
10. Возіанов СО, Кашуба ВІ, Григоренко ВМ, Гордіюк ВВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Вікарчук МВ. Ідентифікація нових діагностичних маркерів раку передміхурової залози за допомогою NotI-мікрочипів. *Клінічна хірургія*. 2016; 4: 54-57. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації,

статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

11. Григоренко ВМ, Бровко НВ, Данилець РО, Бардін АВ. Рак передміхурової залози: поширеність патології в Україні. *Урологія*. 2014; 2 (69): 24-29. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
12. Григоренко ВМ, Сайдакова НО, Данилець РО, Бровко НВ. Особливості демографічних показників населення України в аспекті поширення раку передміхурової залози. *Науковий журнал МОЗ України*. 2014; 1 (5): 85-92. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
13. Данилець РО, Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Клепко АВ. Аналіз прогностичних властивостей [-2]проПСА для диференційної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 1(135): 131-137. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
14. Данилець РО, Гавриш ІТ, Григоренко ВМ, Трофіменко ОВ, Клепко АВ. Застосування % вПСА [-2]проПСА як можливих біомаркерів при диференційній діагностиці пухлин передміхурової залози. *Вісник проблем біології і медицини*. 2017; 3(136): 102-108. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
15. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Горбань ЛВ, Клепко АВ. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2017; 1: 54-57. (Особистий внесок здобувача:

аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

16. Горбань ЛВ, Гавриш ІТ, Данилець РО, Ватліцова ОС, Клепко АВ. Вивчення компонентного складу та ферментативної активності простатичної рідини чоловіків з України. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016; 1(131): 77-81. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*
17. Григоренко ВН, Щербина ОВ, Сакало ВС, Соснин НД, Данилець РО. Ранняя диагностика рака предстательной железы и дифференциальная диагностика с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Урология*. 2011; 1(54): 74-88. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*
18. Григоренко ВМ, Сакало ВС, Мрачковський ВВ, Данилець РО, Соснін МД. Фактори прогнозу та онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих з клінічно локалізованим і місцево-поширеним раком передміхурової залози. *Здоровье мужчины*. 2011; 2(37): 178-183. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*
19. Григоренко ВН, Данилець РО, Межерицкий СН. Радикальная простатэктомия у больных с клинически локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы: отдаленные результаты. *Онкоурология*. 2013; 3: 42-54. *(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації,*

- статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*
20. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Нікітаєва НВ, Гурженко АЮ. Рання діагностика раку передміхурової залози: математична модель калькулятора ризику. *Здоров'є людини*. 2013; 2(45): 135-143. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*
 21. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Тактика активного спостереження у хворих із локалізованим раком передміхурової залози: оцінка віддалених результатів. *Почки. Нирки*. 2013; 2: 7-10. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*
 22. Григоренко В.М., Данилець Р.О. Радикальна простатектомія, метод вибору для місцево-розповсюдженого раку передстатальної залози. *Збірник наук. праць: Проблеми військової охорони здоров'я*. 2013; 1(38): 343-345. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*
 23. Григоренко ВН, Шамраєв СН, Данилець РО, Бардин АВ, Гурженко АЮ, Перета ЛВ. Отдаленные результаты радикальной простатэктомии у больных по поводу локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. *Клінічна хірургія*. 2014; 3: 44-48. *(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).*

24. Dmitriev A, Rosenberg E, Krasnov G, Gerashenko G, Gordiyuk V, Pavlova T, Danilets R, et all. Identification of Novel Epigenetic Markers of Prostate Cancer by Noti-Microarray Analysis. *Hindawi Publishing. Disease Markers*. 2015, Article ID 241301, 13 pages [http // dx.doi.org/10.1155/2015/241301](http://dx.doi.org/10.1155/2015/241301).
(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
25. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Межеріцький СМ, Волков СС. Радикальна простатектомія: аналіз віддалених онкологічних результатів. *Клінічна онкологія*. 2015; 2(18): 65-65.
(Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
26. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Банас ОО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація клінічно місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Клінічна хірургія*. 2016; 9: 39-42.
(Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
27. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Баланс ОО, Бровко НВ, Волков СС, Чумак НМ. Комплексне оцінювання факторів прогнозу розвитку біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії у хворих на місцево-поширений рак передміхурової залози. *Здоров'є людини*. 2017; 1(60): 105-109. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір клінічного матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).
28. Nekrasov K, Vikarchuk M, Rudenko E, Ivanitskiy I, Grygorenko V, Danylets R, Kondratov A, Stoliar L, Sharopov B, Kashuba V. 6-gene promoter methylation assay is potentially applicable for prostate cancer

clinical staging based on urine collection following prostate massage. *Onkology letters*. 2019 Dec; 18(6): 6917–25. (Здобувачем здійснено аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів, підготовка до друку).

29. Григоренко ВМ, Данилець РО, Межерицький СМ, Вікарчук МВ, Сайдакова НО, Негрей ЛМ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози. *Патент України № 107177*. 19 Лист. 2015. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).
30. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України» (UA), патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108325*. 28 Січ. 2016. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).
31. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб формування везикоуретрального анастомозу при ендоскопічній радикальній простатектомії у хворих на рак передміхурової залози. *Патент України № 108326*. 28 Січ. 2016. (Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).
32. Григоренко ВМ, Шуляк ОВ, Вікарчук МВ, Данилець РО, винахідники; ДУ «Інститут урології НАМН України», патентовласник. Спосіб прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози. *Патент України № 120344* 08 Черв. 2017.

(Особистий внесок здобувача: проведення патентного пошуку, набір та обробка клінічних результатів, узагальнення і підготовка до друку).

II. Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Григоренко ВМ, Данилець РО, Бардін АВ, Перета ЛВ. Клінічно-локалізований рак передміхурової залози з високим ризиком прогресування: переваги хірургічного лікування. *Мат-ли II Міжнар. Медичного Конгресу: Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України; 2013 Квіт. 19; Київ: 39-39. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
2. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Перета ЛВ. Ендоскопічна екстраперитонеальна радикальна простатектомія: особливості проведення та оцінка найближчих результатів. *Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2015 Жовт 8-9; Дніпропетровськ. Урологія. 2015; 3(74): 285-286. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
3. Danilets RO. Adjuvant combination of radiation therapy with bicalutamide 150 mg for patients with recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Мат-ли 75-ого міжнар. мед. конгресу молодих учених: Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації; 2013 Квіт. 24-26; Донецьк. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*

4. Григоренко ВМ, Межерицкий СМ, Єрьомін ІГ, Данилець РО, Вікарчук МВ. Радикальна простатектомія у хворих з несприятливими факторами прогнозу перебігу раку передміхурової залози. *Мат-ли наук-практ. семінару: Мультидисциплінарний підхід до діагностики і лікування пухлин малого тазу; 2014 Верес. 4-5; Херсон:72-74. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
5. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Волков СС. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози для проведення радикальної простатектомії. *Мат-ли Конгресу Асоціації урологів України; 2016 Квіт. 21-23; Київ. Урологія. 2016; 2(77): 87-87. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
6. Григоренко ВМ, Данилець РО, Вікарчук МВ, Бровко НВ, Семенчук ВО. Онкологічні результати радикальної простатектомії у хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози. *Мат-ли конф. молодих вчених: Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології; 2016 Берез. 18; Київ. Клиническая онкология. 2016; 2(22):67-68. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
7. Григоренко ВМ, Жильчук ЮВ, Сакало ВС, Кудрявець ЮЙ, Данилець РО, Мрачковський ВВ, Кондратенко АВ. Клінічне значення дисемінованих пухлинних клітин у хворих на рак передміхурової залози після радикальної простатектомії. *Мат-ли Конгресу Асоціації урологів України; 2016 Квіт. 21-23; Київ. Урологія. 2016; 2(77): 72-73. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу,*

оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

8. Возіанов СО, Григоренко ВМ, Кашуба ВІ, Гордіюк ВВ, Данилець РО, Бондаренко ЮМ, Вікарчук МВ. Ідентифікація нових епігенетичних маркерів раку передміхурової залози. *Мат-ли XIII з'їзду онкологів України; 2016 Трав. 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; S1: 108-109. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
9. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Оптимізація відбору хворих клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози до проведення радикальної простатектомії. *Мат-ли XIII з'їзду онкологів України; 2016 Трав. 26-28; Київ. Український радіологічний журнал. 2016; S1: 111. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
10. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Прогностична стратифікація місцево-поширеного раку передміхурової залози. *Мат-ли наук.-практ. конф.: Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології; 2016 Жовт. 28; Дніпро. Урологія. 2016; 4(79): 116-117. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).*
11. Grygorenko V, Vikarchuk M, Danylets R, Brovko N, Volkov S. Prognostic evaluation of clinical locally advanced prostate cancer for radical prostatectomy. EAU 16th Central European meeting 7-8 october 2016, Vien, Austria. *European Urology Supplements. 2016;15–11:398. abstracts – Electronic data – Mode of access: <http://uroweb.org/uroweb/abstract/10fa538a/> (Особистий внесок*

здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

12. Григоренко ВМ, Вікарчук МВ, Данилець РО, Бровко НВ, Волков СС. Роль патоморфологічних знахідок у прогнозуванні перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози після радикальної простатектомії. *Мат-ли конф.: Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечових шляхів*; 2017 Квіт. 27 – 29; Київ. Урологія. 2017; 3 (82): 56-56. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).
13. Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Banas OO, Volkov SS. Comparison of oncological outcomes after radical prostatectomy in patients with clinically locally advanced and high risk localized prostate cancer. *Eur. Urol. Suppl.* 2017; 16(5); e2216. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).
14. Grygorenko VM, Vikarchuk MV, Danylets RO, Brovko NV, Volkov SS. The role of pathomorphological findings in prognosis of clinically locally advanced prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur. Urol. Suppl.* 2017; 16(5); e2214. (Особистий внесок здобувача: аналіз літератури, збір матеріалу, оформлення первинної документації, статистична обробка, аналіз та узагальнення результатів).

Апробація результатів дисертації

Основні положення і матеріали дисертаційної роботи були оприлюднені та обговорені на наступних форумах:

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Онко-2012: протиріччя в онкоурології» (Одеса, 19-20 жовтня 2012);
2. II Міжнародний Медичний Конгрес «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» (Київ, 19 квітня 2013);
3. 75-ий Міжнародний медичний конгрес молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 24-26 квітня 2013);
4. Науково-практичний семінар «Мультидисциплінарний підхід до діагностики і лікування пухлин малого тазу» (Херсон, 4-5 вересня 2014);
5. Конгрес Асоціації урологів України (Київ, 18-20 червня 2015);
6. Науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпропетровськ, 8-9 жовтня 2015);
7. Конгрес Асоціації урологів України (Київ, 21-23 квітня 2016);
8. конференція молодих вчених «Перспективи діагностики та лікування онкологічної патології» (Київ, 18 березня 2016);
9. XIII з'їзд онкологів України (Київ, 26-28 травня 2016);
10. науково-практична конференція «Сучасні методи діагностики та лікування в урології, андрології та онкоурології» (Дніпро, 28 жовтня 2016);
11. науково-практична конференція «Досягнення та перспективи в онкоурології, пластичній та реконструктивній хірургії сечових шляхів» (Київ, 27-29 квітня 2017);
12. EAU 16th Central European meeting 7-8 october 2016, Vien, Austria.