

ДІАГНОСТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ КОЕФІЦІЄНТА РСА 3 У ХВОРИХ ІЗ НОВОУТВОРЕННЯМИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Р.О. Данилець

ДУ «Інститут урології НАМН України»

Вступ. Останнім часом геномний аналіз почав широко використовуватись у наукових дослідженнях для пошуку нових біомаркерів розвитку онкопатології передміхурової залози (ПЗ), оскільки їх експресія, як правило, не змінюється з віком, у порівнянні із застосуванням традиційного тесту з визначення кількості загально-го простатоспецифічного антигену (зПСА) в крові чоловіків, а тому залежить лише від патологічного стану самої ПЗ.

Нині одним із перспективних генетичних маркерів вважається ген РСА 3 (prostate cancer antigen 3), або ген простатоспецифічного ракового антигену 3, який також позначається як DD3, тобто ген диференційного прояву, який вперше був описаний Bussemakers та співавторами [1].

Цей ген експресується лише в тканині ПЗ, причому при виникненні злоякісної неопластичної трансформації його експресія зростає в 70–100 разів. Молекулярний продукт гена РСА 3 є поліаденілованою матричною РНК, що згодом не транскрибується у білок, оскільки важливою особливістю цього продукту є те, що він містить у своєму складі велику кількість термінуючих кодонів, що складаються з амінокислот урацил (У), гуанін (Г), аденін (А), та утворюють триплети УГА, УАА і УАГ на невеликій відстані від ініціюючого кодону АУГ. РСА 3 розміщений в локусі 9q21.2 дев'ятої хромосоми клітин людини, містить чотири екзони і три інтрони і обіймає загалом ділянку ДНК в хромосомі в 25 тис. пар основ [2].

Молекулярний продукт гену РСА 3 визначають в осаді постмасажної сечі, що містить поодинокі малігнізовані епітеліальні клітини ПЗ за допомогою полімеразно-ланцюгової реакції в режимі реального часу у поєднанні зі зворотною транскрипцією. У двох когортних дослідженнях, що були проведені в Канаді та Австрії, протестовано мРНК РСА 3 щодо її потенційних можливостей як діагностичного біомаркера [3, 4]. У більш ніж 700 чоловіків було досліджено постмасажну сечу та одночасно виконана біопсія ПЗ з метою визначення існування кореляцій

між концентрацією молекулярного продукту гена РСА 3 в сечі, з одного боку, та стадією онкозахворювання і його агресивністю, з іншого боку. Авторами було запропоновано спеціальний показник – коефіцієнт РСА 3, що визначався як співвідношення ідентифікованих копій м-РНК індукбельного гена РСА 3 до присутніх копій м-РНК конститутивного гена калікреїну 3 (KLK 3). Якщо взяти до уваги, що експресія гена KLK 3 при розвитку злоякісної неопластичної трансформації ПЗ майже не змінюється, то це дає підстави використовувати коефіцієнт РСА 3 для спостереження за зміною індукбельних властивостей гена РСА 3 і тим самим контролювати зміну його експресії в раковій тканині порівняно з тим, що спостерігається при ДГПЗ або в нормальній тканині ПЗ. До того ж, авторами встановлено існування чіткої кореляції між величиною коефіцієнта РСА 3 і ризиком виникнення раку передміхурової залози (РПЗ).

Отримані дані дали змогу стверджувати про доцільність використання коефіцієнта РСА 3 як прогностичного біомаркера РПЗ у хворих з першою негативною біопсією або ще до її виконання [5, 6]. Крім того, доведено, що коефіцієнт РСА 3 можна застосувати для визначення агресивності пухлин та вибору методу лікування, який у хворих з РПЗ проводиться або шляхом тривалого спостереження за хворим, або здійсненням радикальної простатектомії (РПЕ) [7]. З огляду на це, у проспективному дослідженні показано, що завдяки застосуванню коефіцієнта РСА 3 у хворих з підвищеним значенням сироваткового ПСА вдається суттєво зменшити загальну кількість біопсій [8]. Однак деякі причини гальмують поширення цього тесту у клініках. По-перше, достатньо висока його вартість, по-друге, не чітке визначення порогової межі для коефіцієнта РСА 3, по-третє, наявність окремих випадків, коли у агресивних пухлин визначається малий коефіцієнт РСА 3, а не високий, як це мало би бути [9].

Мета дослідження: визначити концентрацію мРНК гену РСА 3 в сечі у хворих з новоут-

вореннями передміхурової залози та оцінити діагностичне і прогностичне значення його коефіцієнта.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні брали участь 246 чоловіків віком від 49 до 79 років, які проходили планове комплексне обстеження в ДУ «Інститут урології НАМН України» у 2013–2016 рр. Від усіх хворих була отримана письмова згода на участь у дослідженні. Хворі з простатитом та наявністю урогенітальних інфекцій участі у дослідженні не брали. Усі хворі були розподілені на три групи, з яких 107 мали РПЗ, 71 – ДГПЗ, у інших 68 – ніяких ознак патології ПЗ.

У всіх хворих брали на аналіз кров з метою визначення рівня зПСА в сироватці, а також проводили пальцеве ректальне дослідження (ПРД) та трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) ПЗ. Хворі, що мали рівень зПСА крові $\geq 4,0$ нг/мл, направлялись на проведення біопсії ПЗ. Крім того, біопсію також виконували чоловікам, що потрапили до категорії з підозрою на РПЗ після ПРД та ТРУЗД [10].

Біопсію ПЗ виконували під контролем ТРУЗД з 10–18 точок за допомогою біопсійної голки G18. Патоморфологічне дослідження здійснювали відповідно до класифікації за шкалою Глісона [11]. Класифікацію злоякісних пухлин за клінічними стадіями проводили у відповідності до системи TNM (2002) [12].

Отримання постмасажної сечі від хворих здійснювали шляхом проведення пальцем по три рази уздовж латеральної лінії кожної долі зверху вниз, створюючи при цьому однаковий тиск на ПЗ у місцях дотику. Після цього хворим пропонували зібрати першу порцію сечі об'ємом 30–50 мл в пластиковий контейнер з декількома мл водного розчину ЕДТА. Надалі сечу зберігали при 0–4 °С не більше ніж 48 год. Зразки постмасажної сечі центрифугували при 2 000 г 30 хв. Отриманий осад промивали декілька разів холодним фосфатним буфером на фізіологічному розчині за допомогою ресуспендування та подальшого центрифугування.

Екстракцію РНК зі зразків проводили за допомогою набору RNeasy (Qiagen). Екстраговану РНК використовували для синтезу кДНК за допомогою набору для зворотної транскрипції QuantiTect (Qiagen). Експресію РСА 3, КЛК 3 та контрольної диспетчерського гену (housekeeping gene) β -актину проводили з використанням прямих та зворотних праймерів цих генів, а також відповідних проб з флуоресцентними зондами на 52'-кінці та гасниками флуоресценції на 32'-кінці. Ген β -актину слугував для кількісно-

го контролю РНК екстракції та кДНК синтезу. Для визначення сили експресії генів проводили кРЧ-ПЛР на приладі «RotorGene 6000». Розраховували коефіцієнт РСА 3 за формулою: $R_{\text{РСА3}} = \frac{\text{кількість молекулярних копій мРНК}_{\text{РСА3}}}{\text{кількість молекулярних копій мРНК}_{\text{КЛК3}}} \times 10^3$ [13].

Статистичну обробку результатів аналізу проводили непараметричними методами варіаційного аналізу Манна–Уїтні та Крюскала–Валліса. Попарне порівняння трьох та більше груп здійснювали 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 [14].

Результати та їх обговорення. Результати патоморфологічного аналізу біоптатів та пухлин, вилучених у хворих на РПЗ під час операцій, представлено в табл. 1. Як свідчать дані, РПЕ було виконано загалом 56 хворим. З них лише один мав клінічну стадію сТ1 (сТ1с), 28 – сТ2 (сТ2а, сТ2b, сТ2с) та 27 – сТ3 (сТ3а, сТ3b). Диференціація пухлин за шкалою Глісона перебувала у межах 5–9 балів, що узгоджувалось з даними патоморфологічного аналізу біоптатів, хоча у одного хворого сума балів 3+5=8 після біопсії була змінена на 3+4=7. Це відбулося тому, що на біопсії превалював первинний компонент 3, а третинний компонент 5 був обраний, бо він за своїм значенням був найвищим, при цьому вторинний компонент 4 було вилучено. При проведенні аналізу всієї пухлини до загальної суми балів за шкалою Глісона було включено первинний та вторинний компоненти, які превалювали в гістологічних препаратах [11].

У 30% прооперованих хворих спостерігалось поширення пухлин у капсулу ПЗ, причому позитивні хірургічні краї було зареєстровано у 23 випадках. До того ж, у 21% хворих на РПЗ виявлено вторинне враження лімфатичних вузлів, що поєднувалось з поширенням пухлини на сім'яні пухирці та сечовий міхур.

У табл. 2 представлені кількісні дані щодо схильності хворих різного віку до утворення пухлин ПЗ. Виявлено, що у чоловіків середнього віку (45–54 років) ймовірність появи пухлин складала 0,06, причому для цієї вікової категорії присутності агресивних пухлин відмічено не було. У віковому діапазоні 55–64 років ймовірність появи пухлин підвищилась до 0,41, а вірогідність виникнення онкотрансформації агресивного генезу зросла до 0,35. Серед чоловіків 65–74 років ймовірність розвитку он-

Дані патоморфологічного аналізу біопсійного та операційного матеріалу,
отриманого від хворих на РПЗ

| №з.п. | Параметр | Кількість хворих, N(%) |
|-------|----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. | Загальна кількість хворих на РПЗ | 107 |
| 2. | Кількість хворих з агресивними пухлинами | 45 (42) |
| 3. | Кількість хворих з індолентними пухлинами | 62 (58) |
| 4. | Кількість хворих, що не відповідали критеріям активного спостереження і яким проведена РПЕ * | 56 (52) |
| 5. | Диференціація пухлини ПЗ за шкалою Глісона | |
| | 2+3=5 | 1 (2) |
| | 3+3=6 | 10 (18) |
| | 3+4=7 | 22 (39) |
| | 4+3=7 | 4 (7) |
| | 4+4=8 | 1 (2) |
| | 3+5=8 | 7 (12) |
| | 4+5=9 | 11 (20) |
| 6. | сТ-стадія | |
| | сТ1с | 1 (2) |
| | сТ2а | 5 (9) |
| | сТ2б | 11 (20) |
| | сТ2с | 12 (21) |
| | сТ3а | 19 (34) |
| | сТ3б | 8 (14) |
| 7. | рТ-стадія | |
| | рТ2а | 6 (11) |
| | рТ2б | 11 (20) |
| | рТ2с | 12 (21) |
| | рТ3а | 19 (34) |
| | рТ3б | 8 (14) |
| 8. | Поширення пухлини в простатичну капсулу | |
| | Так | 17 (30) |
| | Ні | 39 (70) |
| 9. | Ураження лімфатичних вузлів | |
| | рN0 | 44 (79) |
| | рN1 | 9 (16) |
| | рN2 | 3 (5) |

Примітка: * – критерії відбору на проведення РПЕ: кількість уражених пухлиною біоптатів більше 2, довжина ураження хоча б в одному біоптаті більше 50%, показник Глісона ≥ 7 , зПСА ≥ 4 нг/мл. Тактика активного спостереження за хворими на РПЗ здійснювалась за ситуації невідповідності вищевказаним вимогам [15].

Характеристика хворих на РПЗ
за віком та за агресивністю виявлених злоякісних пухлин

| № групи | Вік хворих (роки) | Кількість хворих, N | Кількість виявлених пухлин | Ймовірність появи пухлин (P) | Кількість агресивних пухлин | Ймовірність появи агресивних пухлин (P) | Кількість біопсій / з них позитивних (% позитивних) |
|---------|-------------------|---------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 1 | 45–54 | 31 | 2 | 0,06 | 0 | 0 | 15 / 2 (13) |
| 2 | 55–64 | 119 | 49 | 0,41 | 17 | 0,35 | 87 / 49 (56) |
| 3 | 65–74 | 88 | 49 | 0,56 | 23 | 0,47 | 89 / 49 (55) |
| 4 | 75–84 | 8 | 7 | 0,87 | 5 | 0,71 | 8 / 7 (87) |

котрансформації поступово підвищується до 0,56, а при переході до вікової категорії 75–84 років досяг пікового значення в 0,87, при цьому суттєво зросла і ймовірність появи агресивних пухлин, яка у першому випадку становила 0,47, а у другому – 0,71. У той же час для всієї когорти хворих ймовірність появи онкотрансформації взагалі дорівнювала 0,43, а онкотрансформації агресивного генезу – лише 0,18.

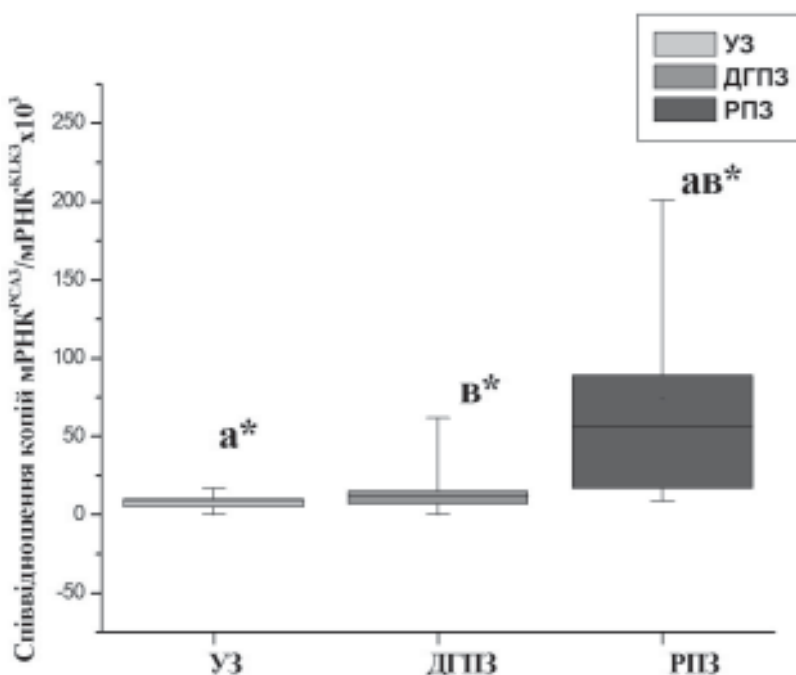
Тут варто згадати про появу в літературі даних про те, що вірогідність виникнення онкотрансформації певним чином залежить від особливостей генотипу, наявності в геномі активованих онкогенів, про що деякою мірою можна судити на підставі расової приналежності хворих до африканських народів та підвищеної схильності до появи РПЗ серед чоловіків їхніх родин, зокрема у братів, синів або батька [16].

Аналіз коефіцієнта PCA 3 в седиментах сечі, що була отримана після пальцевого ректально-го масажу ПЗ шляхом потрійної рівномірної сили натискання зверху вниз уздовж кожної долі, показав існування статистично значущих відмінностей за цим критерієм між групою хворих на РПЗ, з одного боку, та групою умовно здорових чоловіків разом з групою хворих на

ДГПЗ, з іншого боку (рис. 1). У той же час статистично значущих відмінностей між групою умовно здорових чоловіків та групою хворих на ДГПЗ встановлено не було.

Коефіцієнт PCA 3 у групі хворих на ДГПЗ змінювався в інтервалі 9–815, при цьому інтерквартильний діапазон знаходився в межах 17–89, а значення медіани дорівнювало 56. Втім, у групі хворих на ДГПЗ коефіцієнт PCA 3 коливався в межах 0–62, мав значення медіани 12, при цьому інтерквартильний діапазон дорівнював 8 і перебував у межах 7–15. У групі умовно здорових чоловіків медіана коефіцієнта PCA 3 дорівнювала 8, інтерквартильний діапазон знаходився в межах 5–10, максимальне значення коефіцієнта PCA 3 не перевищувало 17, а мінімальне наближалось до нуля.

У той же час аналіз експресії гену PCA 3 в седиментах постмасажної сечі не виявив існування будь-яких статистичних розбіжностей за критерієм коефіцієнта PCA 3 між трьома групами, хворих на РПЗ, що мали суму балів за шкалою Глісона пухлин відповідно не більше 6, 7 і не менше 8. Так, у групі хворих, що мали диференціацію пухлини за Глісоном не менше 6 балів, величина медіани коефіцієнта PCA 3



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

Рис. 1. Діапазони зміни коефіцієнта PCA 3 в седиментах постмасажної сечі у різних категорій хворих. УЗ – умовно здорові чоловіки, ДГПЗ – хворі на доброякісну гіперплазію передміхурової залози, РПЗ – хворі на рак передміхурової залози

становила 43, інтерквартильний діапазон перебував в межах 18 – 97, а всі значення коефіцієнта РСА 3 не перевищували 156 і не були меншими за 9.

Одночасно в групі хворих на РПЗ, що мали пухлини з диференціацією за Глісоном рівним 7, медіана коефіцієнта РСА 3 дорівнювала 50, інтерквартильний діапазон охоплював інтервал 23–89, а всі значення коефіцієнта РСА 3 уклались у межі 8–182. Між тим, хворі на РПЗ, з диференціацією злоякісної пухлини за шкалою Глісона не менше 8 балів, виявили значення медіани коефіцієнта РСА 3 на рівні 42, величину інтерквартильного діапазону в 58 одиниць, що охоплював інтервал від 15 до 73, при цьому всі значення коефіцієнта РСА 3 не перевищували величину 189 і не були меншими за 5 (рис. 2).

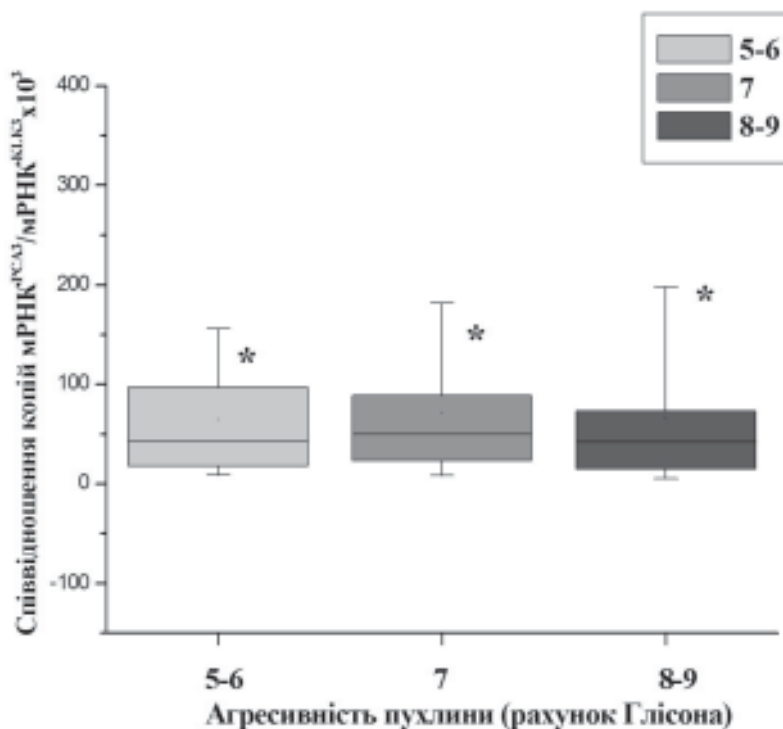
На відміну від результатів наших досліджень, Ферго зі співавторами вдалося знайти дискримінаційні властивості коефіцієнта РСА 3 щодо прогнозування агресивності злоякісних пухлин ПЗ, хоча інші дослідники цього теж не виявили [17, 18].

Пошук кореляційних залежностей між клінічною стадією РПЗ та величиною коефіцієнта РСА 3 в седиментах постмасажної сечі теж не встановив суттєвих розбіжностей між група-

ми хворих, які перебували на різних клінічних стадіях захворювання.

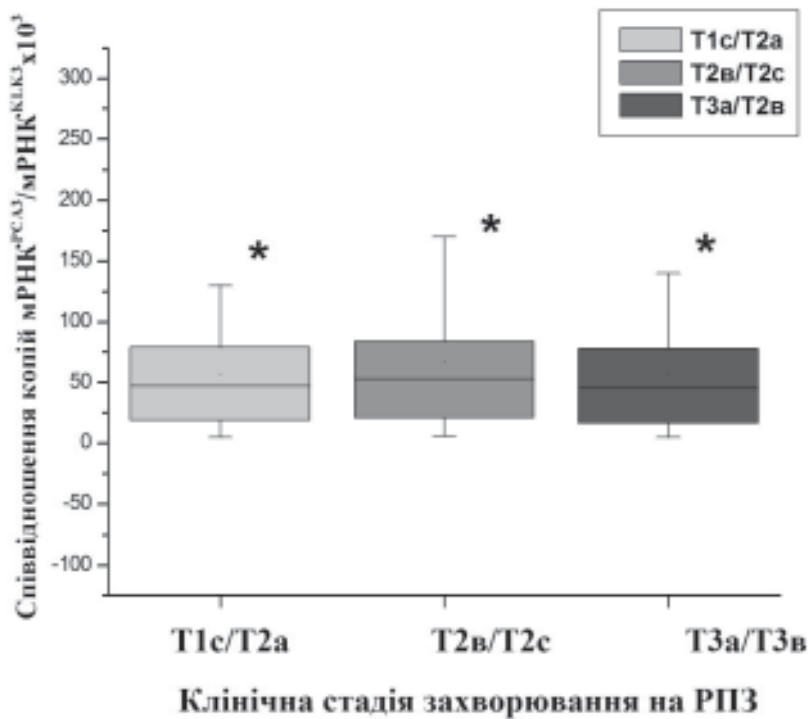
Відповідно до рис. 3, у групі хворих на стадіях сТ1с – сТ2а величина медіани коефіцієнта РСА 3 в седиментах постмасажної сечі дорівнювала 47, інтерквартильний діапазон знаходився в межах 19–79, а всі значення коефіцієнта РСА 3 уклались в інтервал 5–130. У той же час хворі зі стадіями сТ2в-с мали медіану коефіцієнта РСА 3 на рівні 53, інтерквартильні границі 21 та 84, при цьому сам коефіцієнт РСА 3 змінювався в межах 6–170. У групі хворих на РПЗ зі стадіями сТ3а-в медіана порівняно з першими двома групами дещо знижувалась до рівня 45, а інтерквартильний діапазон охоплював інтервал значень від 17 до 78, тоді як величина коефіцієнта РСА 3 перебувала в межах 5–140.

Таким чином, проведені дослідження показали існування безсумнівних прогностичних ознак у гена РСА 3 та його транскрипційного продукту. Це дає підстави застосувати РСА 3 для діагностики РПЗ. З цього приводу деякими авторами навіть робились спроби визначити РСА 3 у крові, еякуляті, уретральних змивах та сечі, але вони були невдалими. Тому найбільш перспективним слід вважати використання постмасажної сечі, що є першою порцією сечі об'ємом в 30–50 мл, яка разом з секретом ПЗ також



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

Рис. 2. Вплив суми балів за шкалою Глісона на коефіцієнт РСА 3 в седиментах постмасажної сечі у хворих на РПЗ



Клінічна стадія захворювання на РПЗ

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

Рис. 3. Залежність коефіцієнта PCA 3 ($\text{mRNA}^{\text{PCA}3} / \text{mRNA}^{\text{KLK}3} \times 10^3$) седиментів постмасажної сечі від клінічної стадії РПЗ

містить і клітини залозистого епітелію, а у разі наявності злоякісної пухлини ще і онкотрансформовані клітини, оскільки останні набувають здатність легко злущуватись з поверхні пухлини та по внутрішніх протоках ПЗ мігрувати до уретри, а звідти вже у складі постмасажної сечі потрапляють з організму назовні і можуть бути використані в аналітичних цілях. З огляду на те, що малігнізовані клітини ПЗ є джерелом посиленої транскрипції гена PCA 3, а нормалізована кількість $\text{mRNA}^{\text{PCA}3}$, як показано вище, може слугувати з великою імовірністю для прогнозування появи РПЗ, то є всі підстави для подальшого більш поглибленого вивчення тих можливостей, що відкриваються у ранній діагностиці РПЗ із застосуванням саме цього біомаркера. До того ж, 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.

У той же час при аналізі експресії PCA 3 у злущених малігнізованих клітинах залозистого епітелію ПЗ виявити прямопропорційну залежність сили експресії PCA 3 від клінічної стадії РПЗ, ступеня агресивності злоякісної пухлини та екстракапсулярного поширення пухли-

ни не вдалось. Це, в першу чергу, може бути пов'язано з методикою отримання зразків постмасажної сечі шляхом потрійного натискання вздовж латеральної лінії кожної доли передміхурової залози. За таких умов, 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 ефективність злущення та відриву клітин має досягати своєї критичної межі ще задовго до того, як пухлина поглине всю ПЗ, вийде за її межі та переміститься на інші органи або лімфатичні вузли. Варто додати, що помітне розростання пухлини, як правило, корелює з її агресивністю та появою осередків онкотрансформації з числами Глісона 4 та 5, що свідчить про поступову втрату своєї морфологічної диференціації такими пухлинами. У результаті відбувається руйнування внутрішньої анатомічної будови ПЗ, зникнення більшості мікрозалоз, порушення внутрішньої мікроциркуляції, що загалом призводить до виникнення суттєвих перешкод у надходженні секрету ПЗ до уретри. З огляду на це, поширення відокремлених малігнізованих клітин по мікроциркуляторному руслу ПЗ та їх надходження до

уретри з великою імовірністю починає пригночуватись, що спричиняє збіднення зразків постмасажної сечі малігнізованими клітинами. Внаслідок цього коефіцієнт РСА 3 замість того, щоб зростати, навпаки, зменшується.

Висновки

1. Проведене крос-секційне рандомізоване когортне дослідження виявило значне зростання (20–110 разів) вмісту мРНК РСА 3 гена в седиментах сечі у хворих на РПЗ порівняно з хворими на ДГПЗ та умовно здоровими чоловіками.

2. Встановлено прогностичні властивості та специфічність спеціального показника – коефіцієнта РСА 3 щодо диференційної діагностики злоякісних пухлин ПЗ. Сам показник показує силу експресії гену РСА 3, нормалізовану по гену KLK 3 в малігнізованих епітеліальних клітинах ПЗ, що потрапили у постмасажну сечу.

3. Показано, що коефіцієнт РСА 3 не є адекватним показником для діагностики клінічної стадії РПЗ, агресивності злоякісних пухлин та ДГПЗ у чоловіків.

Список літератури

1. Bussemakers M.J. DD3: a new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer / M.J. Bussemakers, A. van Bokhoven, G.W. Verhaegh [et al.] // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59(23). – P. 5975–5979.
2. Hessels D. DD3^{PCA3}-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer / D. Hessels, J.M.T. Gunnewiek, I. van Oort [et al.] // *Eur. Urol.* – 2012. – Vol. 44. – P. 8–16.
3. Fradet Y. uPM3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer / Y. Fradet, F. Saad, A. Aprikian // *Urol.* – 2004. – Vol. 64. – P. 311–315.
4. Tinzl M. DD3PCA3 RNA analysis in urine – a new perspective for detecting prostate cancer / M. Tinzl, M. Marberger, S. Horvath [et al.] // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol. 64. – P. 182–186.
5. Deras I.L. PCA3: a molecular urine assay for predicting prostate biopsy outcome / I.L. Deras, S. M. Aubin, A. Blasü // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 179. – P. 1587–1592.
6. Haese A. Clinical utility of the PCA3 urine assay in European men schedules for repeat biopsy / A. Haense, A. de la Taille, H. van Poppel [et al.] // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol. 54. – P. 1081–1088.
7. Nakanishi H. PCA3 molecular urine assay correlated with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance / H. Nakanishi, J. Groskopt, H. A. Fritsche [et al.] // *J. Urol.* – 2008. – Vol. 179. – P. 1804–1809.
8. Crawford E. D. Diagnostic performance of PCA3 to detect prostate cancer in man with increased prostate specific antigen: a prospective study of 1,962 cases / E. D. Crawford, K. O. Rove, E. J. Trabulsi [et al.] // *J. Urol.* – 2012. – Vol. 188. – P. 1726–1731.
9. Qu M. Current early diagnostic biomarkers of prostate cancer / M. Qu, Sh.-Ch. Ren, Y. Sun // *Asian. J. Androl.* – 2014. – Vol. 16. – P. 549–554.
10. Григоренко В.М. Біомаркери ранньої та диференційної діагностики раку передміхурової залози / В.М. Григоренко, Р.О. Данилець, М.В. Вікарчук [та ін.] // *Клінічна хірургія.* – 2017. – № 1. – С. 43–48.
11. Epstein J.I. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostate carcinoma / J.I. Epstein, W.C. Allsbrook, M.B. Amin [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2005. – Vol. 29, N 9. – P. 1228–1242.
12. Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localized disease / A. Heidenreich, J. Bellmunt, M. Bolla [et al.] // *Europ. Urol.* – 2011. – Vol. 59. – P. 61–71.
13. Ng C.F. The role of urine prostate cancer antigen 3 mRNA levels in the diagnosis of prostate cancer among Hong Kong Chinese patients / C.F. Ng, R. Yeung, P.K.F. Chiu [et al.] // *Hong Kong Med. J.* – 2012. – Vol. 18, N 6. – P. 459–465.
14. Altman D.G. *Practical statistics for medical research* / D.G. Altman. 1st ed. – Chapman and Hall: CRC, 1990. – 624 p.
15. van den Bergh R.C.N. Short-term outcomes of the prospective multicentre “Prostate cancer research International: Active surveillance” study / R.C.N. van den Bergh, H. Vasarainen, H.G. van der Poel [et al.] // *BJU International.* – 2009. – Vol. 105. – P. 956–962.
16. Roobol M.J. A framework for the identification of man at increased risk for prostate cancer / M.J. Roobol, F.H. Schroder, E.D. Crawford [et al.] // *J. Urol.* – 2009. – Vol. 182. – P. 2112–2122.

17. Ferro M. Prostate health index (Phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA 3) significantly improve cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml / M. Ferro, D. Bruzzese, S. Perdonà [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8(7). – P. 156–161.

18. Shappell S.B. Clinical use of urine PCA 3 mRNA testing / S.B. Shappell, L.S. Marks // *Urology Times*. – 2009. – Vol. 73(2). – P. 363–368.

Реферат

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ КОЭФФИЦИЕНТА РСА 3 У БОЛЬНЫХ С НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.О. Данилец

Цель исследования: определить концентрацию мРНК гена РСА 3 в моче у больных с новообразованиями предстательной железы и оценить диагностическое и прогностическое значение его коэффициента.

Материалы и методы: В кросс-секционных рандомизированных когортных исследованиях были задействованы 246 больных, из которых 107 имели рак предстательной железы (РПЖ), 71 – ДГПЖ, а другие 68 – никаких признаков патологии предстательной железы. Определение мРНК генов РСА 3 и КЛК 3 проводилось в седиментах постмассажной мочи с помощью количественной полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Крч-ПЦР) после обратной транскрипции первичного молекулярного продукта. Коэффициент РСА 3, который представляет собой нормализованную по гену КЛК 3 величину экспрессии гена РСА 3 с множителем 10^3 рассчитывали отдельно для каждого больного.

Результаты: показано, что содержание РСА 3 в седиментах постмассажной мочи у больных со злокачественной неопластической трансформацией ПЖ превышает этот показатель у больных с ДГПЖ и условно здоровых мужчин на статистически значимом уровне. При этом установлено, что коэффициент РСА 3 малигнизированных эпителиальных клеток ПЖ, которые оказались в постмассажной моче, наделен прогностическими свойствами и может использоваться в клинико-лабораторной диагностике как биомаркер аденокарциномы ПЖ. В то же время не обнаружено возможности использования коэффициента РСА 3 для определения агрессивности опухолей ПЖ или клинической стадии РПЖ.

Выводы. Для более детального анализа потенциальных возможностей описанного биомар-

Summary

DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF PCA 3 SCORE IN PATIENTS WITH PROSTATE TUMORS

R.O. Danylets

Objectives: to determine the concentration of PCA3 gene mRNA in urine in patients with prostate tumors and estimate the diagnostic and prognostic value of its coefficient.

Material and methods: 246 patients, 107 of which having prostate malignancies, 71 – BPH, and others without any prostate pathologies, have been recruited in cross-sectional, randomized studies carried out in the Ukrainian state institution of urology affiliated to the Academy of medical sciences of Ukraine. Determination of gene PCA 3 mRNA was performed by quantitative polymerase-chain reaction in real time (qRT-PCR) in conjunction with reverse transcription of primary product, thereafter the PCA 3 score for each patient being calculated.

Results: PCA 3 mRNA contents in urinary sediments of expressed prostatic secretions of patients with PCa was shown to exceed significantly its values in patients with BPH and CHM-group. In turn, PCA 3 score which proved to be index of PCA 3 gene expression in the present in urinary sediments malignant epithelial cells, normalized by the expression of KLK 3 gene, was established to be endowed with prognostic properties appropriate for the application in laboratory diagnostics for prostate adenocarcinoma emerging prognosis. Meanwhile a said biomarker was ineffective in testing tumor aggressiveness and tumor clinical stage.

Conclusion: The clinical investigation of PCA 3 score prognostic properties is proposed to be expanded by recruiting more patients with PCa that appears to be of great use for further elucidation of PCA 3 score general diagnostic potential.

Keywords: prostate cancer, PCA 3 gene, biomarker, benign prostate hyperplasia, postmassage urine, PCA 3 score.

кера РПЖ пропонується розширити його клінічні дослідження з залученням більшої кількості хворих на РПЖ.

Ключові слова: рак простатної залози, ген PCA 3, біомаркер, доброякісна гіперплазія простатної залози, постмасажна сеча, коефіцієнт PCA 3.

Адреса для листування

Р.О. Данилець

E-mail: grygorenkosl@gmail.com