

УДК: 616-073.916

РАДІОНУКЛІДНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЧОЛОВІЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Щербіна О.В., *Кметюк Я.В., Вальчишин А.М.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Клінічна лікарня «Феофанія», Всеукраїнський центр радіохірургії, м. Київ

*Державний вищий навчальний заклад "Івано-Франківський національний медичний університет", м. Івано-Франківськ

Серед методів радіонуклідної діагностики захворювань передміхурової залози та яєчка виділяють: позитивну сцинтиграфію з туморотропними РФП, позитронну емісійну томографію й особливо методи радіоімунологічного аналізу пухлинних маркерів [1-3].

Метод позитивної сцинтиграфії первинних пухлинних і непухлинних захворювань передміхурової залози та яєчка не набув широкого розповсюдження через відсутність високоспецифічних туморотропних РФП, складність оцінки результатів досліджень цієї зони, високий фон сечового міхура, недостатньо невисокі рівні чутливості і специфічності.

Для імуносцинтиграфії передміхурової залози застосовують моноклональні антитіла 7E11-C5.3 до простатичного специфічного мембранного антигену, мічені ^{111}In (^{111}In -CYT 356 (синоніми: ^{111}In -capromab pentetide; Prostascint)) або $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -CYT 351).

^{111}In -CYT3 56 вводять внутрішньовенно активністю 185 МБк, дослідження проводять через 1 годину та 48-120 годин (відкладені зображення). Проводять планарне дослідження всього тіла та ОФЕКТ таза і черевної порожнини. Пухлини передміхурової залози візуалізуються як вогнища гіперфіксації РФП відповідно до їх локалізації. За допомогою імуносцинтиграфії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії з моноклональними антитілами виявляють також метастази в тазові та екстрапельвікальні лімфатичні вузли. Метастази візуалізуються у вигляді осередків гіперфіксації препарату. Завдяки імуносцинтиграфії виявляють рецидиви пухлини в ділянці ложа передміхурової залози у хворих після простатектомії, що дозволяє уникати пункції везикулоуретрального анастомозу. Особливо цінний цей метод у пацієнтів із підвищеним рівнем простатичного специфічного антигену при негативних результатах комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. При цьому однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з моноклональними антитілами у багатьох спостереженнях допомагає встановити правильний діагноз. Частота виявлення рецидивів корелює з рівнями ПСА та індексом Глісона. Для кращої візуалізації ложа передміхурової залози рекомендується проводити ОФЕКТ/КТ.

Наразі радіонуклідні методи відіграють велику роль у діагностиці і контролі за ефективністю лікування метастатичних уражень лімфовузлів (насамперед пахвинно-клубових і заочеревинних) і кісток.

Метастатичні ураження лімфовузлів візуалізуються за допомогою методів непрямой радіонуклідної лімфографії (НРЛ) з колоїдними РФП ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -наноцис) і позитивної лімфосцинтиграфії та ОФЕКТ з туморотропними РФП (рис. 1, 2).

Метастатичні ураження кісток діагностуються на

ранніх етапах розвитку за допомогою методу остесцинтиграфії з остеотропними РФП – фосфатами та фосфонатами, міченими $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (рис. 3).

Докладніший опис цих методів можна знайти у відповідних розділах.

Фосфатні сполуки, мічені технецієм, виводяться нирками, тому є можливість оцінити стан нирок та сечових шляхів. При проростанні пухлиною вічка сечоводу чи його компресії лімфогенними метастазами на відповідній стороні візуалізується "застійна нирка", відзначається розширення сечоводу (рис. 4).

Позитронна емісійна томографія з ^{18}F -фтордезоксиглюкозою (^{18}F -ФДГ) має низьку чутливість у

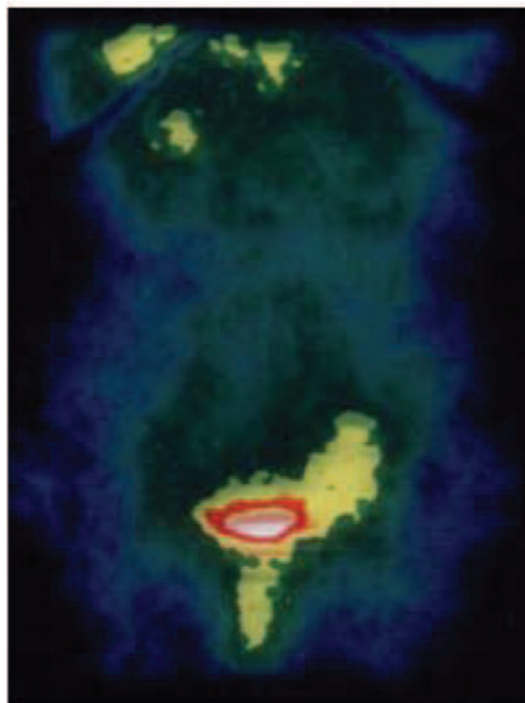


Рис. 1. Позитивна лімфосцинтиграфія з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. Метастатичне ураження клубових лімфовузлів зліва у хворого на рак передміхурової залози

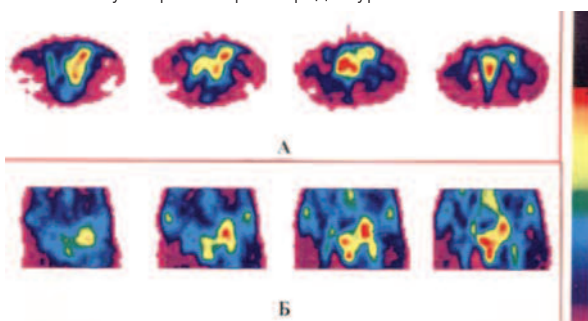


Рис. 2. ОФЕКТ з $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом. А – аксіальні зрізи, Б – фронтальні. Метастатичне ураження клубових лімфовузлів зліва у хворого на рак передміхурової залози

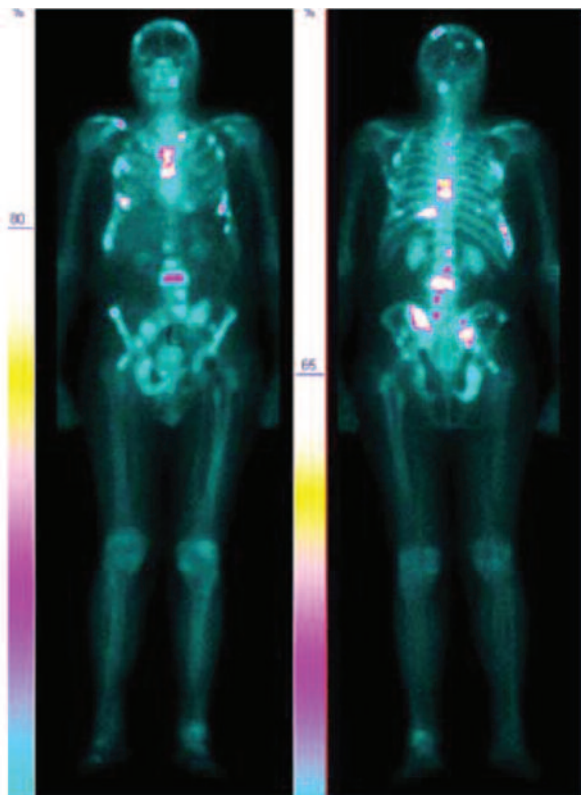


Рис. 3. Сцинтиграфія всього скелета з ^{99m}Tc -метилендифосфонатом (передня та задня проекції). Рак передміхурової залози.
Множинні метастази в скелет:
кістки черепа, груднину, хребет, ребра, кістки таза

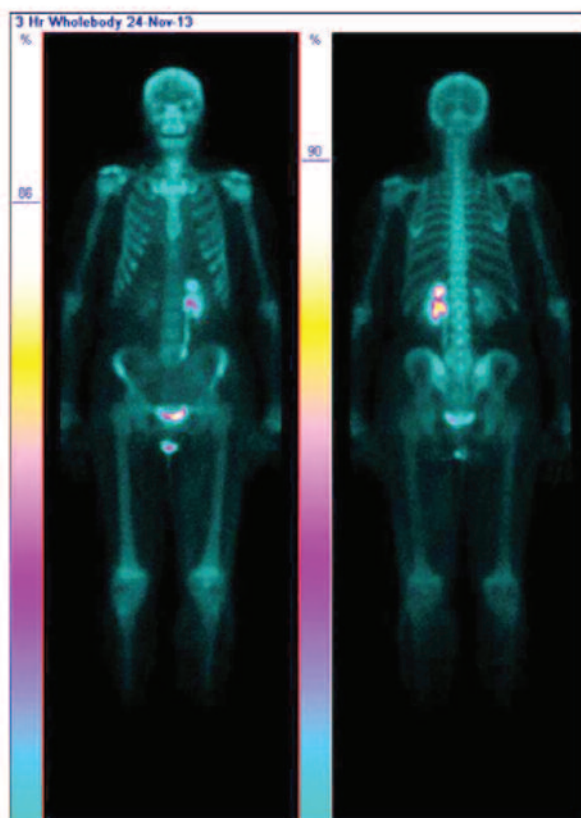


Рис. 4. Сцинтиграфія всього скелета з ^{99m}Tc -метилендифосфонатом (передня та задня проекції). Рак передміхурової залози.
Метастазів у скелет не виявлено.
"Застійна нирка" зліва, розширення сечоводу

діагностиці пухлин передміхурової залози. Це пояснюється низькою метаболічною активністю пухлин простати і внаслідок цього низьким рівнем накопичення ^{18}F -ФДГ в пухлині. Крім того, цей РФП виводиться нирками; внаслідок високої радіоактивності в сечовому міхурі виникають труднощі у

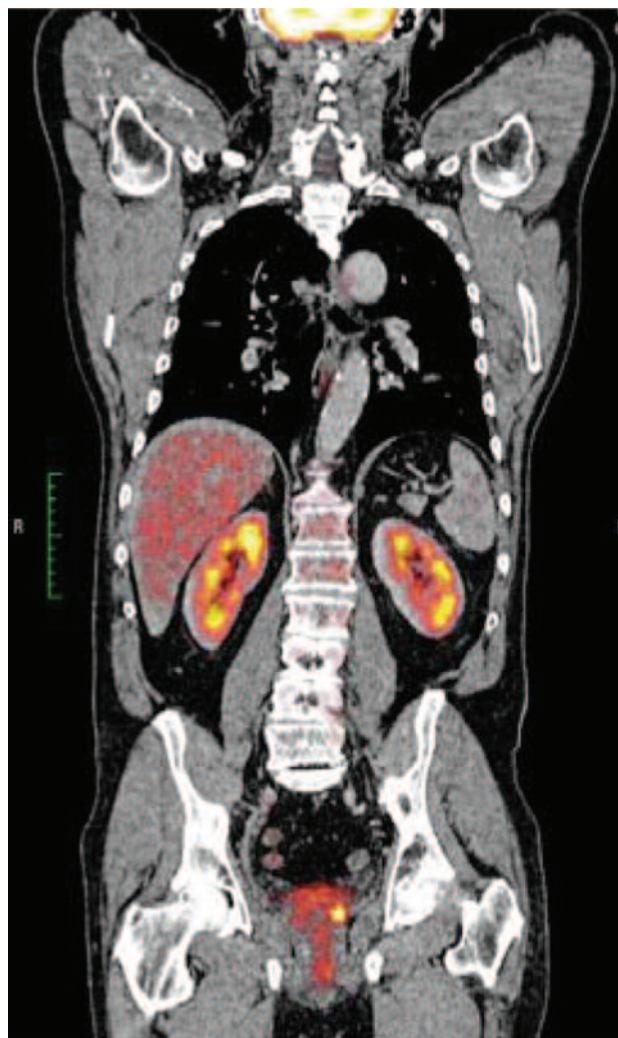


Рис. 5. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у хворого на рак передміхурової залози.
Осередок гіперфіксації в периферичній зоні залози.

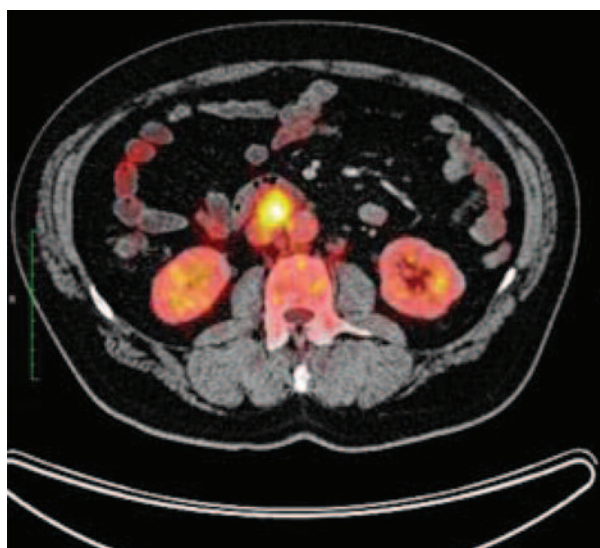


Рис. 6. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у хворого на рак передміхурової залози. Метастази в парааортальні лімфатичні вузли.



Рис. 7. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у хворого на рак передміхурової залози. Метастази в кістки таза

візуалізації пухлини. За наявності пухлини залози може візуалізуватися осередок гіперфіксації ^{18}F -ФДГ, найчастіше в периферичній зоні (рис. 5). Метастази в регіонарних лімфатичних вузлах (рис. 6), в скелеті (рис. 7) візуалізуються у вигляді осередків гіперфіксації ^{18}F -ФДГ. Проте слід відзначити, що чутливість позитронної емісійної томографії з ^{18}F -ФДГ у діагностиці бластичних метастазів у скелет нижча порівняно з остеосцинтиграфією та ОФЕКТ з фосфатними сполуками, міченими технецієм. Більш чутлива у діагностиці пухлин простати ПЕТ з ^{18}F -холіном та ^{11}C -холіном.

У хворих на пухлини яєчка позитронна емісійна томографія застосовується для діагностики метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах (рис. 8), та віддалених метастазів, насамперед у легені. Метастази візуалізуються у вигляді осередків гіперфіксації ^{18}F -ФДГ.

Стандартизований показник накопичення при злюкисних новоутвореннях становить більше 2,5. При застосуванні ПЕТ/КТ має місце надійне анатомічне зіставлення, отримують комплексну інформацію, завдяки чому підвищується точність діагностики.

Радіоімунологічні методи дослідження використовуються як для скринінгу (відбір груп ризику), так і моніторингу (багаторазові динамічні спостереження) хворих із патологічними процесами чоловічих статевих органів [4, 5].

Передміхурова залоза

У багатьох країнах радіоімунологічний аналіз (PIA) простатичного специфічного антигену (ПСА) є обов'язковим лабораторним обстеженням, особливо у чоловіків старших за 50 років.

Набори для PIA. Після забору крові у лабораторних умовах користуються наборами: для визначення загального ПСА "PSA Total IRMA", вільного ПСА "PSA Free IRMA" («Immunotech», Чехія) та маркерів агресивності пухлинного процесу: тимидин-

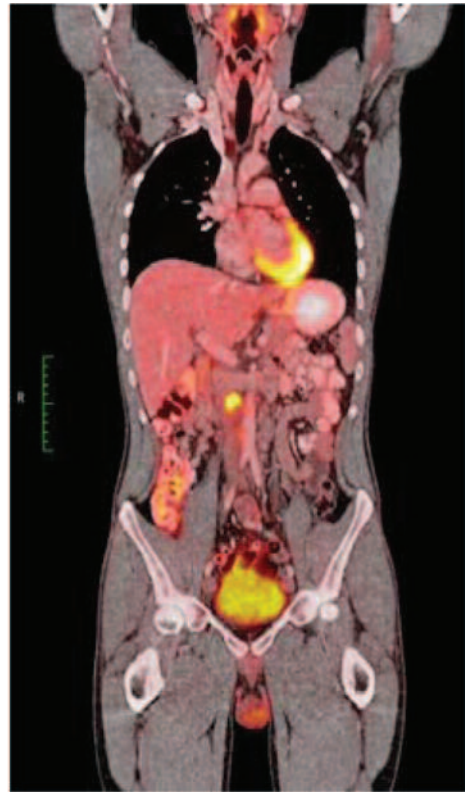


Рис. 8. ПЕТ/КТ з ^{18}F -ФДГ у хворого на семіному. Метастази в парааортальні лімфатичні вузли

кінази Thymidine Kinase RIA (Immunotech, Чехія), тканинного поліпептидного антигену TPSTM IRMA (фірми IDL (Швеція)), тканинного поліпептидного специфічного антигену – IDeaLTM Monoclonal TPACyк IRMA та MonoTotalTM TPACyк IRMA (фірми IDL (Швеція)).

Апаратура: радіометрію біопроб при проведенні PIA виконують на різних типах гамма-лічильників. Найбільш поширені з них – 12-канальний лічильник "Гамма 800" вітчизняного виробництва, а також "Кобра" (Канберра-Паккард). Усі лічильники мають персональні комп'ютери для обробки результатів.

Для виключення можливості хибнопозитивних висновків забір крові для дослідження рівнів ПСА слід проводити не раніше 5-6 днів після таких маніпуляцій, як пальцьове ректальне дослідження, теплові процедури, трансректальне ультразвукове дослідження, і після будь-яких інших механічних впливів на передміхурову залозу. Після трансуретральної резекції і біопсії простати визначення ПСА необхідно проводити не раніше ніж через 6 тижнів.

Усі етапи робіт із біопробами детально описуються в інструкціях, які додаються до кожного набору. За допомогою комп'ютера здійснюється побудова калібрувальної кривої та розрахунок рівнів ПСА та маркерів агресивності пухлинного процесу.

У нормі рівень загального ПСА в сироватці крові становить 0-4 нг/мл. Дані літератури й особистий досвід свідчать про те, що при концентрації ПСА нижче 4 нг/мл вірогідність раку передміхурової залози невелика в осіб похилого і старечого віку. Проте все більше дослідників схиляються на користь зниження дискримінаційного рівня ПСА до 3 нг/мл, особливо у чоловіків молодого і середнього віку. При різних захворюваннях, насамперед при

раку передміхурової залози, відбувається підвищення концентрації ПСА в сироватці крові. Причинами підвищення рівня ПСА можуть бути:

- рак передміхурової залози;
- доброякісна гіперплазія передміхурової залози;
- простатит;
- ішемія або інфаркт залози;
- гостра затримка сечі;
- урологічні маніпуляції на органі;
- еякуляція напередодні дослідження.

Гостре і хронічне запалення передміхурової залози призводять до збільшення концентрації сироваткового ПСА. Запальні зміни в простаті, навіть при субклінічному процесі, призводять до підвищення концентрації ПСА, про що необхідно пам'ятати, коли біопсія з приводу збільшення рівня ПСА не виявляє ознак злоякісної пухлини. У пацієнтів із гострим простатитом рівень ПСА повертається до початкового через 6-8 тижнів після зникнення симптоматики. Використання ПСА як маркера ранніх стадій раку передміхурової залози стає можливим тільки за відсутності клініки простатиту і поверненні ПСА до початкового рівня. Хворим із помірним підвищенням рівня ПСА (4-10 нг/мл), відсутністю клінічної картини простатиту й ознак раку простати не рекомендується розпочинати антибіотикотерапію до вирішення питання про біопсію передміхурової залози.

Таким чином, ПСА характеризується органоспецифічністю, але не канцероспецифічністю, а його помірне підвищення не завжди свідчить про наявність злоякісного процесу. Численними дослідженнями встановлено, що 1 г ракової пухлини продукує в 10 разів більше ПСА, ніж 1 г тканини передміхурової залози при її доброякісній гіперплазії. Крім того, ракова пухлина може руйнувати гематопростатичний бар'єр. Тому у хворих на рак передміхурової залози концентрація ПСА в сироватці крові може значно підвищуватися. Низькодиференційовані пухлини виробляють менше ПСА на одиницю об'єму.

Найбільші проблеми в постановці діагнозу виникають у тому випадку, коли рівень ПСА коливається від 4,1 до 10,0 нг/мл. Це так звана "сіра зона". До цієї групи входять пацієнти не тільки з пухлинами простати, але й іншими захворюваннями, насамперед із доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Слід зазначити, що збільшення рівня ПСА за нормальних даних пальцевого ректального дослідження є високоспецифічним для раку передміхурової залози при значеннях 20 нг/мл і вище. Таким чином, відзначається низька специфічність ПСА-тесту, тому він не може бути використаний як самостійний метод для диференціальної діагностики локалізованого раку і доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Для підвищення чутливості, особливо специфічності методу, а також диференціально-діагностичних можливостей методу запропоновані додаткові показники ПСА.

Вікові норми. Показник запропонований J. Oesterling та співавт. у 1993 році. Було показано, що рівень ПСА збільшується з віком. Понад 90% цього підвищення обумовлено віковим збільшенням об'єму передміхурової залози. У чоловіків без ознак ураження простати середнє щорічне збільшення концентрації ПСА становить 0,04 нг/мл, або

3,2%. Нормальний фізіологічний рівень ПСА у чоловіків у віці: 40-49 ро-ків: 0-2,5 нг/мл; 50-59 років: 0-3,5 нг/мл; 60 – 69 років: 0 – 4,5 нг/мл; 70 – 79 років: 0 – 6,5 нг/мл. При врахуванні діапазону норми для різних вікових груп ПСА стає більш селективним пухлинним маркером. У чоловіків молодого віку збільшується чутливість методу, але зменшується специфічність. Рання діагностика захворювання дозволяє провести радикальне лікування, поліпшити його результати та якість життя пацієнтів. Проте через зниження специфічності проводяться невиправдані біопсії передміхурової залози. У чоловіків похилого і старечого віку підвищується специфічність, але знижується чутливість.

Швидкість зміни рівня ПСА. Н. Carter і співавт. запропонували цей показник для підвищення специфічності діагностики. Рівень ПСА швидше збільшується у хворих на рак простати порівняно із хворими на доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Злоякісна пухлина швидше росте і секретує більше ПСА порівняно з гіперплазованою передміхуровою залозою. Верхня межа щорічного приросту рівня ПСА не повинна перевищувати 0,75 нг/мл. Швидкість зміни, що перевищує 0,75 нг/мл на рік, дозволяє більш надійно віддиференціювати рак від доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Проте через коливання рівня ПСА у одного і того самого хворого інформативність показника буде обмеженою до тих пір, поки рівень ПСА не буде визначений принаймні тричі протягом декількох років. Цей тест широко не використовується через необхідність швидкої і точної діагностики раку передміхурової залози. Він має найбільше значення у пацієнтів із нормальними значеннями антигену (< 4 нг/мл), але з істотним його збільшенням порівняно з попереднім визначенням, а також у чоловіків із підвищеним рівнем ПСА і негативними результатами біопсії передміхурової залози.

Визначення вільного і загального ПСА та їх співвідношення. Вперше запропонували проводити цей тест Н. Lilja та співавт., U.-H. Stenman та співавт. у 1991 році. У 1996 р. з'їзд Американської урологічної асоціації прийшов до висновку про необхідність визначення фракцій ПСА з метою диференціальної діагностики раку і доброякісної гіперплазії передміхурової залози. У сироватці крові визначають концентрацію вільного і загального ПСА і розраховують співвідношення: вільний ПСА/загальний ПСА.

Встановлено, що при злоякісних пухлинах передміхурової залози знижена частка вільної фракції ПСА і збільшена частка антигену, зв'язаного з α_1 -антихімотрипсином. На цьому принципі базується диференціальна діагностика раку і доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Якщо показник співвідношення вільного і загального ПСА менше 0,15, це з великою вірогідністю свідчить про рак передміхурової залози. Хворим необхідно провести трансректальне ультразвукове дослідження і біопсію. Якщо показник більше 0,15, це більшою мірою свідчить про доброякісний процес. За відсутності змін, що виявляються при пальцевому ректальному дослідженні, за такими пацієнтами встановлюється спостереження і проводиться повторне визначення рівнів ПСА через 6 місяців.

Більшість дослідників вважає, що, насамперед, вільний ПСА необхідно визначати при значеннях загального ПСА в межах "сірої зони", тобто 4,1-10,0 нг/мл. Наш власний досвід свідчить, що для виключення хибнопозитивних висновків вільний ПСА необхідно визначати і при концентрації загального ПСА також у межах 10,1-20,0 нг/мл. Це дозволяє при значенні співвідношення більше 0,15 виключити хибнопозитивні висновки, всесторонньо обстежувати пацієнта, а біопсію простати проводити за наявності змін, виявлених при пальцево-вому ректальному дослідженні і трансректальному ультразвуковому дослідженні. При високих рівнях загального ПСА біопсія передміхурової залози проводиться в обов'язковому порядку, не чекаючи результатів дослідження рівня вільного ПСА.

Рівень вільного ПСА має діагностичне значення насамперед для нелікованих хворих, оскільки терапія може змінювати цей показник (наприклад, гормонотерапія часто підвищує його).

Щільність ПСА. Цей тест запропонований М. Venson та співавт. в 1992 р. для диференціальної діагностики раку і доброякісної гіперплазії передміхурової залози. Щільність ПСА розраховують шляхом ділення рівня сироваткового ПСА на об'єм передміхурової залози, встановлений при проведенні трансректального ультразвукового дослідження. Щільність ПСА виражається в нг/мл/см³. Теорія М. Venson ґрунтується на тому, що кількість епітеліальних клітин у передміхуровій залозі, відповідальних за вироблення ПСА, знаходиться в певній пропорції з кількістю стромы. Ці відносини більш менш постійні і забезпечують нормальну функцію передміхурової залози. Через інвазивний ріст пухлини ця пропорція не зберігається. Відбувається збільшення питомої ваги клітин, що продукують ПСА, на одиницю об'єму залози. Таким чином, в основі методу диференціальної діагностики раку і доброякісної гіперплазії передміхурової залози за допомогою визначення щільності ПСА лежить різна структура тканини. Щільність ПСА, що не перевищує 0,15 нг/мл/см³, з великою вірогідністю свідчить про доброякісний процес у простаті. Перевищення цієї межі з великою вірогідністю свідчить про рак передміхурової залози.

Розрахунок показника щільності ПСА збільшує специфічність аналізу. Специфічність цього показника – близько 85%. Використання показника щільності ПСА дозволяє відмовитися від невиправданих біопсій передміхурової залози, продовжуючи динамічний нагляд за пацієнтом. Рекомендується при значенні ПСА у межах "сірої зони" за відсутності змін в передміхуровій залозі, що визначається при пальцево-вому ректальному дослідженні і трансректальному ультразвуковому дослідженні, при щільності ПСА < 0,15 нг/мл/см³ не виконувати біопсію, а проводити динамічне спостереження шляхом повторного визначення рівнів ПСА, пальцевого ректального дослідження і трансректальної ультрасонографії. За наявності патологічних змін, виявлених за допомогою пальцевого ректального дослідження або ультразвукового дослідження, біопсія передміхурової залози обов'язкова. З другого боку, збільшення специфічності призводить до зменшення чутливості й, отже, до зменшення кількості виявлених випадків раку.

Слід зазначити, що при визначенні щільності ПСА не завжди враховуються расові, географічні, вікові критерії. Щільність ПСА збільшується з віком і у пацієнтів віком 70-79 років без патології простати наближається до 0,13 нг/мл/см³. Крім того, слід пам'ятати, що продукція ПСА епітеліальними клітинами передміхурової залози є суворо індивідуальним показником й іноді коливається в широких межах. Тому важливо оцінити діагностичне значення щільності ПСА у конкретного хворого. Інакше кажучи, дві передміхурові залози однакового розміру необов'язково продукують однакову кількість ПСА. Найцінніший цей показник у хворих із персистуючим значенням ПСА в межах "сірої зони" і негативними результатами біопсії. Надалі у пацієнтів із щільністю ПСА > 0,15 нг/мл/см³ рак передміхурової залози виявляють утричі частіше, ніж у пацієнтів із низьким значенням щільності ПСА.

Щільність ПСА перехідної зони простати.

Показник запропонований J. Kalish та співавт. у 1994 році. Його розраховують як співвідношення загального ПСА до об'єму перехідної зони передміхурової залози, визначеного при проведенні трансректального ультразвукового дослідження. Щільність ПСА перехідної зони простати виражається в нг/мл/см³. У хворих із рівнем ПСА від 4 до 20 нг/мл визначення показника підвищує чутливість тесту до 90% і специфічність до 93%. На сьогодні немає єдиної точки зору щодо порогової величини щільності ПСА перехідної зони простати. Показник > 0,35 нг/мл/см³ характерний для раку і є показанням для виконання біопсії. Проте в цьому випадку тест має недостатню чутливість у діагностиці раку. У зв'язку з цим запропоновані інші порогові величини: 0,3 і 0,25 нг/мл/см³. Застосування порогової величини 0,25 нг/мл/см³ підвищує чутливість методу в діагностиці раку передміхурової залози при неістотно-му зниженні специфічності.

Час подвоєння ПСА.

Показник запропонований Н.-Р. Schmid та співавт. у 1993 році. Застосовується при динамічному спостереженні за хворими. При підвищенні рівня ПСА після променевої терапії прогностичне значення має період, за який відбувається подвоєння його концентрації в сироватці крові порівняно з мінімальним пострадіаційним рівнем. Спостерігається кореляція між часом подвоєння концентрації ПСА і виникненням рецидиву захворювання або появою метастазів. Чим менший цей час, тим більша достовірність метастазування. Більш довгий час подвоєння концентрації ПСА дозволяє з більшою достовірністю висловитися на користь місцевого рецидиву захворювання. Крім того, встановлено, що частота метастазування різко зростає при підвищенні рівня ПСА протягом першого року після лікування.

Визначення рівнів ПСА необхідне не тільки для діагностики раку простати, але і вибору тактики подальшого поглибленого обстеження, а також оцінки поширеності процесу з використанням методів променевої діагностики. Високі рівні ПСА з високою вірогідністю свідчать про екстракапсулярне поширення пухлини, інвазію сім'яних пухирців, а також про метастази в тазові лімфатичні вузли або віддалені метастази, насамперед в скелет. Тому при високих концентраціях ПСА, особливо при рівнях > 50 нг/мл, необхідно за допомогою комп'ютерної або

магнітно-резонансної томографії визначити, чи є місцеве розповсюдження процесу, насамперед ураження сім'яних пухирців. При цьому є необхідність обстежити тазові лімфатичні вузли. Концентрація ПСА в сироватці крові більше 100 нг/мл з вірогідністю понад 90% свідчить про наявність регіонарних або віддалених метастазів. При рівні ПСА менше 20 нг/мл вірогідність наявності метастазів у кістках дуже низька, а при рівні менше 10 нг/мл практично дорівнює нулю. При концентрації ПСА < 10 нг/мл при проведенні остеосцинтиграфії в скелеті можуть виявлятися метастази тільки низькодиференційованих пухлин простати. Виходячи з цього, проводити остеосцинтиграфію при рівні ПСА < 10 нг/мл недоцільно, а при рівні 10-20 нг/мл – тільки за наявності клінічної симптоматики.

Велике значення має визначення рівнів ПСА для контролю за ефективністю лікування і для ранньої діагностики рецидивів. Після радикальної простатектомії за відсутності екстракапсулярної інвазії і метастазів в організмі хворого не залишається тканини передміхурової залози. Тому рівень ПСА, як правило, зменшується до невизначуваних величин. Верхня межа рівня ПСА складає при цьому 0,05-0,1 нг/мл. Важливим критерієм радикальності є також стійкі низькі рівні ПСА при динамічному спостереженні за пацієнтами. Аналіз на вміст ПСА в сироватці крові проводиться не раніше ніж через 60-90 днів після операції (для виключення хибнопозитивних результатів, обумовлених залишковими концентраціями ПСА, присутнього в сироватці крові до операції). Якщо при моніторингу спостерігається стійке і послідовне наростання концентрації ПСА, це повинно насторожувати в плані рецидиву. Рецидив раку можна вважати встановленим, якщо два послідовні визначення вказують на збільшення рівня ПСА принаймні вдвічі порівняно з первинною концентрацією. Якщо післяопераційний залишковий рівень ПСА знаходиться на верхній межі норми (0,1 нг/мл) або перевищує її, для встановлення швидкості збільшення концентрації ПСА і своєчасного встановлення рецидиву необхідне щомісячне визначення цього маркера. Визначення рівнів ПСА у хворих, які перенесли радикальну простатектомію, є найчутливішим тестом, що вказує на ранній рецидив захворювання.

Критерієм ефективності променевої терапії при раку простати вважається зниження рівня ПСА через 1 міс. після її завершення не менше ніж на 50% від початкової величини. Більшість пацієнтів із стабільним зниженням ПСА після променевої терапії протягом 6 місяців залишаються в стані ремісії протягом подальших 3-5 років. Визначення рівнів ПСА у сироватці крові після променевої терапії для контролю її ефективності значно перевершує за чутливістю пальцьове ректальне дослідження.

При гормональній терапії хворих на рак передміхурової залози визначення ПСА повинно розпочинатися з третього місяця від моменту початку лікування. Визначення рівнів ПСА здійснюється кожні 3 міс. для виявлення випадків неефективності лікування і його подальшої корекції. Критерієм ефективності гормонотерапії вважається зниження сироваткового рівня ПСА більш ніж на 50% від початкового.

Незважаючи на те, що в більшості випадків моніторинг хворих на рак передміхурової залози в про-

цесі лікування за рівнями ПСА відображає перебіг хвороби й ефективність терапії, є винятки, які необхідно враховувати під час трактування результатів. Андрогенна деприваційна терапія може мати прямий супресивний ефект на рівень сироваткового ПСА. Продукція ПСА знаходиться під гормональним контролем; ендокринна терапія зменшує здатність клітин до вироблення і секреції антигену. Тому сироватковий ПСА не завжди надійний маркер для контролю ефективності лікування у цих пацієнтів. З другого боку, прогресування хвороби часто супроводжується наростанням анаплазії пухлинних клітин, які можуть втрачати здатність синтезувати ПСА. Тому низький рівень даного маркера після гормональної терапії може не відображати адекватно наявність рецидиву або прогресування хвороби. Таким чином, в окремих випадках зміни рівня ПСА в процесі лікування хворих на рак передміхурової залози може не корелювати з клінічними знахідками. У таких випадках у комплексі з визначенням рівня ПСА визначають маркери агресивності пухлинного процесу, такі як тканинний поліпептидний антиген, тканинний поліпептидний специфічний антиген, тимідинкіназу.

Тканинний поліпептидний специфічний (ТПС) антиген є фрагментом цитокератину-18 і виявляється за допомогою моноклональних антитіл проти епітопу M3 на розчинних фрагментах цитокератину-18. Цитокератин-18 являє собою цитоплазматичний білок з молекулярною масою 45 kD. Для визначення рівнів ТПС антигену застосовують набори TPS™ IRMA (фірми IDL (Швеція)). ТПС – маркер агресивності пухлинного процесу. Агресивні пухлини навіть малого розміру можуть давати суттєве підвищення ТПС-антигену в сироватці крові. Дискримінаційний рівень для ТПС становить 80 Од/л. При прогресуванні процесу виявляють підвищений рівень цього пухлинного маркера.

Тканинний поліпептидний антиген (ТПА) є сумішшю цитокератинів з низькою молекулярною масою. ТПА відображає ступінь проліферації епітелію. Для визначення рівнів застосовують набори IDEal™ Monoclonal TPAsyк IRMA та MonoTotal™ TPAsyк IRMA (фірми IDL (Швеція)). Набір IDEal™ Monoclonal TPAsyк IRMA призначений для визначення в сироватці крові антигену до цитокератинів 8 та 18. Дискримінаційний рівень становить 1 нг/мл. Незначне підвищення рівня цього маркера спостерігається при запальних процесах, зокрема при простатиті. Але у 95% цих хворих рівень ТПА не перевищує 1,4 нг/мл. Набір MonoTotal™ TPAsyк IRMA призначений для визначення в сироватці крові антигену до цитокератинів 8, 18 та 19. Дискримінаційний рівень становить 75 Од/л. При злякисних новоутвореннях передміхурової залози значно зростає рівень ТПА.

Тимідинкіназа. У хворих на рак передміхурової залози тимідинкіназа є додатковим маркером і використовується для оцінки ефективності лікування та ступеня злякисності пухлини. Особливо цінний цей маркер при проведенні ендокринної терапії, коли рівні ПСА не завжди адекватно відображають активність пухлинного процесу та ефективність лікування. У нормі концентрація тимідинкінази становить 0-5 Од/л, пограничні значення – 5-9 Од/л, при злякисних пухлинах (активному процесі) –

9 Од/л івище. При ефективному лікуванні відбувається зниження рівнів тимідинкінази, що корелює з клінічними даними.

Рівні ТПС-антигену, ТПА та тимідинкінази відображають активність захворювання. Тому за їх концентраціями можливо зробити висновок про стабілізацію чи прогресування захворювання. При ефективному лікуванні спостерігається зниження концентрації маркерів. Підвищення рівнів спостерігається при рецидивах та неефективному лікуванні. Підвищення рівнів ТПС-антигену, ТПА та тимідинкінази в процесі динамічного спостереження вказує на прогресування захворювання за кілька місяців до появи клінічної симптоматики.

Визначення рівнів маркерів активності злоякісного процесу доцільно поєднувати з ПСА. Ця комбінація може використовуватися для оцінки ефективності лікування, а також як більш економічно вигідна альтернатива дорогим методам візуалізації, які використовуються з цією метою. Завдяки оцінці ефективності лікування є можливість провести корекцію лікування, особливо ендокринної терапії, і знизити вартість лікування.

Визначення концентрації ПСА в сироватці крові проводять для вирішення таких клінічних завдань:

- проведення скринінгу раку передміхурової залози;
- диференціальна діагностика раку і доброякісних процесів у передміхуровій залозі, насамперед доброякісної гіперплазії передміхурової залози;
- оцінка поширеності процесу (у поєднанні з методами променевої діагностики);
- контроль за ефективністю лікування первинної пухлини та метастазів;
- динамічне спостереження за хворими з метою ранньої діагностики рецидивів і метастазів.

Переваги маркерів агресивності пухлинного процесу:

- дозволяють контролювати активність пухлинного процесу;
- зручні маркери метастатичної активності незалежно від місцезнаходження метастазів;
- дають більш ранню інформацію про стан пухлинного процесу, ніж загальновідомі маркери маси пухлини, – простатичний специфічний антиген, простатична кисла фосфатаза (раннє підтвердження ефективності лікування, раннє виявлення рецидивів);
- дають більш повну картину, ніж тільки маркери маси пухлини.

Клінічне значення маркерів пухлинної клітинної активності:

- контроль активності пухлинного процесу в процесі лікування;
- динамічне спостереження за пацієнтами для виявлення рецидивів і метастазів;
- прогноз.

Таким чином, пухлинні маркери допомагають у вирішенні різноманітних клінічних завдань у хворих із патологією простати.

Гермінативні пухлини яєчка

Для визначення патологічних станів яєчка таких високоспецифічних пухлинних маркерів, як ПСА, немає. Тому у хворих на гермінативні пухлини яєчка рекомендується визначення рівнів кількох пухлинних

маркерів за допомогою радіоімуннологічного аналізу.

Специфічними пухлинними маркерами для пухлин яєчка є альфа-фетопротеїн (АФП), хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ), нейронспецифічна енолаза тощо, які можуть бути визначені в сироватці крові хворого. З другого боку, навіть найчутливіші пухлинні маркери не можуть визначити пухлину невеликого об'єму. Наприклад, уловиме підвищення хоріонічного гонадотропіну починається тільки тоді, коли кількість злоякісних клітин досягне 10^5 . АФП і ХГЛ широко застосовуються в онкоурологічній практиці і підвищення одного або обох маркерів має місце у 80% метастатичних несеміномних пухлин яєчка. У процесі лікування популяція пухлинних клітин може змінюватися і, як наслідок, змінюються рівні і співвідношення пухлинних маркерів порівняно з початковими. Наприклад, первинна пухлина секретує тільки АФП, метастази пухлини можуть секретувати тільки ХГЛ або навпаки. Підвищений рівень маркерів може з'являтися за декілька місяців до клінічних проявів рецидивів і метастазів. Підвищений рівень ХГЛ спостерігають майже у 20% семіном, для яких не характерне підвищення АФП. ЛДГ є більш характерним пухлинним маркером для семіном, хоча менш специфічним, ніж АФП і ХГЛ. Проте підвищення ЛДГ має незалежне прогностичне значення при мультиваріантному аналізі.

Людський АФП синтезується клітинами зародкового жовтчного мішка, печінки, кишечника. Пік концентрації АФП спостерігається між 12 і 14-ми тижнями вагітності, знижується до 16-го тижня і не визначається після першого року життя. Це глікопротеїн з молекулярною масою 70 кД і періодом напіврозпаду 4,5 дні. АФП є специфічним пухлинним маркером при гепатоцелюлярному раку, підвищується у деяких хворих з пухлиною підшлункової залози, шлунка, при бронхогенному раку, а також при непухлинних захворюваннях, що супроводжуються активною регенерацією гепатоцитів.

ХГЛ – глікопротеїн з молекулярною масою 45 кД, секретується трофобластами плаценти, складається з двох субодиниць. Бета-субодиниця гомологічна лютеїнізуючому, фолікулостимулюючому і тиреотропному гормону. Бета-субодиниця не дає перехресної реакції з лютеїнізуючим, фолікулостимулюючим і тиреотропним гормонами. Бета-ХГЛ широко використовується в діагностиці і моніторингу хворих з пухлинами яєчка. Період напіврозпаду ХГЛ – 16 – 24 години, бета-ХГ – 45 хвилин. Підвищення ХГЛ спостерігається при вагітності, хоріонепітеліомі, при новоутвореннях печінки, жовчних шляхів, підшлункової залози, шлунка, легень, молочної залози, нирки і сечового міхура. Близько 5% хворих з пухлиною яєчка мають гінекомастію, причиною якої є підвищення ХГЛ. Хоріонічний гонадотропін, діючи на клітини Лейдига, викликає андроген-естрогенний дисбаланс, внаслідок якого виникає гінекомастія.

ЛДГ є ферментом з молекулярною масою 134 кД і експресується слизовою шлунка, серцевим, скелетними м'язами і багатьма іншими органами. Є 5 ізоenzимів ЛДГ. ЛДГ-1 є найхарактернішою для пухлин яєчка. При гермінативних пухлинах яєчка сироваткова ЛДГ-1 корелює з ампліфікацією 12-ї хромосоми.

Концентрація ЛДГ, як правило, буває підвищеною при масивному метастазуванні. Підвищення рівня ЛДГ свідчить про рецидивування пухлини.

Плацентарна лужна фосфатаза є ідеальним гістохімічним маркером семіноми. Низька чутливість плацентарної лужної фосфатази у хворих в початковій стадії семіноми знижує її діагностичну цінність.

Нейронспецифічна енолаза є одним із трьох ізоензимів енолази, гліколітичним ензимом, який міститься в цитоплазмі нейроендокринних клітин і є імуногістохімічним маркером більшості карциноідних пухлин та інших АПУДом. В одному з досліджень показано, що рівень нейронспецифічної енолази був підвищений у 6 з 21 (29%) хворих на I стадію семіноми яєчка до орхіектомії і у 11 з 16 (69%) хворих з метастатичною семіномою. Рівень нейронспецифічної енолази чітко реагує на лікування і не дає хибнопозитивних результатів. Більш того, рівень нейронспецифічної енолази підвищувався у хворих з семіномою, у яких рівні інших маркерів були нормальними.

Пухлинні маркери можуть надати допомогу в ранньому виявленні й уточненні стадії захворювання за наявності резидуальної пухлини після хіміотерапії або лімфаденектомії; початковий рівень маркерів має прогностичне значення. Визначення рівня маркерів може знизити відсоток помилок в уточненні стадії захворювання з 40 до 18%.

Рівень маркерів, що визначається після орхіектомії, але перед лімфаденектомією, необхідно інтерпретувати обережно. Підвищений рівень АФП і ХГЛ може визначатися в сироватці крові після видалення первинної пухлини навіть за відсутності метастазів. Якщо маркери після орхіектомії або іншої операції знижуються повільніше, ніж їх період напіврозпаду, можна запідозрити наявність персистуючої пухлини. У таких випадках необхідні повторні дослідження пухлинних маркерів кожні 4-7 днів.

Але повністю орієнтуватися тільки на рівень пухлинних маркерів під час вибору тактики лікування не можна. У разі підвищення пухлинних маркерів вони надають велику допомогу в діагностиці, оскільки майже завжди вказують на наявність пухлини або метастазів. З другого боку, негативні результати не повинні заспокоювати лікаря. Він повинен пам'ятати про можливу наявність пухлини (метастазів) і вдаватися до додаткових методів дослідження. Хворий повинен перебувати на диспансерному обліку. У 20% хворих бувають хибнонегативні результати. Тому певна частка скептицизму завжди повинна бути присутня у лікаря при нор-

мальних рівнях пухлинних маркерів у пацієнта.

Таким чином, пухлинні маркери в комплексі з клінічними, променевими та іншими сучасними методами діагностики допомагають у вирішенні завдань клінічної онкоурології. Необхідно проводити пошук нових високоспецифічних маркерів і ефективно комбінувати існуючі для підвищення ефективності діагностики пухлин і моніторингу хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возіанов С.О., Лісовий В.М., Пасечніков С.П., Хареба Г.Г. Рак передміхурової залози. – К.: Книга плюс, 2004. – 182 с.
2. Ковальський О.В., Мечев Д.С., Данилевич В.П. Радіологія (променева терапія, променева діагностика). – Вінниця: Нова книга, 2013. – 518 с.
3. Щербіна О.В., Мечев Д.С., Сакало В.С. та ін. Променеві методи в діагностиці та оцінці ефективності лікування раку передміхурової залози. – К.: ІВО "Медицина України", 2004. – 96 с.
4. Мечев Д.С., Москалець О.І., Бондарук О.С., Солодзянникова О.І., Щербіна О.В. Гормони та пухлинні маркери: клініко-методичні аспекти. – К.: Медицина України, 2007. – 96 с.
5. Мечев Д.С., Москалець О.І., Бондарук О.С., Щербіна О.В., Старчак Н.М. Радіоімунологічний аналіз в клінічній практиці. – К.: ВІЦ «Медицина України», 2014. – 102 с.

РЕЗЮМЕ. Розглянуті сучасні радіонуклідні методи дослідження чоловічих статевих органів. Описано застосування ОФЕКТ, ПЕТ, ПЕТ/КТ в діагностиці гермінативних пухлин яєчка, простати та їх метастазів. Розглянуто роль радіоімунологічного аналізу пухлинних маркерів у хворих на рак простати та гермінативні пухлини яєчка.

Ключові слова: радіонуклідна діагностика, ОФЕКТ, ПЕТ, ПЕТ/КТ, радіоімунологічний аналіз, простата, ПСА, гермінативні пухлини яєчка.

РЕЗЮМЕ. Рассмотрены современные радионуклидные методы исследования мужских половых органов. Описано применение ОФЭКТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ в диагностике герминативных опухолей яичка, простаты и их метастазов. Рассмотрена роль радиоиммунологического анализа опухолевых маркеров у больных раком простаты и с герминативными опухолями яичка.

Ключевые слова: радионуклидная диагностика, ОФЭКТ, ПЭТ, ПЭТ/КТ, радиоиммунологический анализ, простата, ПСА, герминативные опухоли яичка.

SUMMARY. Modern methods of radionuclide study of male sexual organs are described. We describe the use of SPECT, PET, PET/CT in the diagnosis of testicular germinal tumors, prostate and their metastases. The role of radioimmunoassay analysis of tumor markers in patients with prostate cancer and the germ testicular tumors describe.

Key words: radionuclide diagnosis, SPECT, PET, PET/CT, radioimmunoassay analysis, prostate, PSA, germ testicular tumors.