

СКРИНІНГ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД КОНТИНГЕНТІВ, ЩО ПОСТРАЖДАЛИ ВНАСЛІДОК АВАРІЇ НА ЧОРНОБИЛЬСЬКІЙ АЕС

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ

Проведено ретроспективну оцінку результатів лабораторного скринінгу 2 192 осіб, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, які перебувають у клініко-епідеміологічному реєстрі (КЕР), на вміст простатоспецифічного антигену (ПСА) у зіставленні з підтвердженням діагнозу рак передміхурової залози (РПЗ) та виявленням первинних хворих на РПЗ за 2016–2019 роки. За результатами скринінгу виявлено 20 випадків РПЗ (0,91% від загальної кількості обстежених). За період спостереження виявлено 54 пацієнти з РПЗ, причому 83,3% – на ранніх стадіях захворювання.

Висновок: Вимірювання сироваткового простатичного специфічного антигену є корисним сироватковим біомаркером, який в комплексі з програмою КЕР допомагає в ранньому виявленні РПЗ.

Ключові слова: простатоспецифічний антиген, рак передміхурової залози, постраждалі внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

D. A. Bazyka, A. A. Chumak, O. Ya. Pleskach, V. I. Shinkarenko,
G. M. Chebanov, Zh. S. Yaroshenko, I. P. Blokha

SCREENING FOR PROSTATIC CANCER AMONG SUFFERERS OF THE CHORNOBYL NPP ACCIDENT

State Institute "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv

A retrospective evaluation of the results of laboratory screening of 2,192 people sufferers of the Chernobyl NPP accident, who are included in the Clinical Epidemiological Register (CER), for the content of prostate-specific antigen (PSA) in comparison with the confirmation of the diagnosis of prostate cancer (PC) and the identification of primary patients with PC for the period of 2016–2019.

Based on the results of the screening, 20 cases of PC were identified (0.91% of the total number of examined). During the observation period, 54 patients with PC were identified, and 83.3% of them were in the early stages of the disease.

Conclusion: Measurement of serum prostate-specific antigen is a useful serum biomarker that, in combination with the CER program, helps in the early detection of PC.

Key words: prostate-specific antigen, prostate cancer, victims of the accident at the Chernobyl NPP.

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним з найпоширеніших онкологічних захворювань, що негативно впливає на здоров'я чоловіків у всьому світі. Це друга за розповсюдженістю форма раку у чоловіків, яка поступається лише таким немеланомним ракам шкіри, як базаліома та плоскоклітинний рак [1]. Доведеними факторами ризику захворювання є вік, генетичні фактори, психогенні чинники, дієти та режими харчування [2], мікробіота кишківника [3], негативний вплив екологічних змін навколишнього середовища.

Сulр і співавтори опублікували в 2019 р. оцінку первинної захворюваності на РПЗ, рівень смертності та тенденції цих показників у всьому світі, використовую-

ючи найновіші дані про захворюваність і смертність [4]. Найвищі розрахункові показники захворюваності були виявлені в Австралії/Новій Зеландії, Північній Америці, Західній і Північній Європі та країнах Карибського басейну, а найнижчі показники були виявлені в Південно-Центральній Азії, Північній Африці та Південно-Східній і Східній Азії. Найвищі показники смертності були виявлені в країнах Карибського басейну (Барбадос, Тринідад і Тобаго та Куба), країнах Африки на південь від Сахари (Південна Африка) та колишнього Радянського Союзу (Литва, Естонія та Латвія), тоді як найнижчі показники були виявлені в Азії (Таїланд і Туркменістан). Рівень захворюваності на

рак передміхурової залози протягом останніх 5 років знизився (п'ять країн) або стабілізувався (35 країн) після зростання протягом багатьох років; навпаки, показники продовжували зростати у чотирьох країнах Східної Європи та Азії. Згідно з даними останніх 5 років, рівень смертності серед 76 досліджених країн зріс (три країни), залишився стабільним (59 країн) або знизився (14 країн). Автори вважають, що виявлені тенденції захворюваності можуть відображати зниження рівня тестування простатоспецифічного антигену (ПСА), а смертності – покращення лікування [4].

У Бразилії РПЗ займає перше місце серед захворюваності на рак у чоловіків і є другою причиною смертності. Центральна Америка має найвищий показник смертності на континенті з найнижчими співвідношеннями захворюваність/смертність [5].

Із використанням результатів дослідження Global Burden of Disease 2015 проведено оцінки захворюваності, смертності та тягаря раку передміхурової залози впродовж 1990–2015 рр. за віком пацієнтів, країною та станом розвитку. Показано, що рівень смертності від раку простати знижується в країнах з високим рівнем доходу. Однак захворюваність і тягар хвороб неухильно зростають у всьому світі, що призводить до подальших проблем із розподілом обмежених ресурсів охорони здоров'я [6].

В Україні у структурі захворюваності чоловіків на злоякісні новоутворення РПЗ посідає друге місце, у структурі смертності – третє. Згідно з даними Національного канцерреєстру, у 2002 р. зареєстровано 5 225 випадків вперше виявленого РПЗ, а вже у 2019 р. цей показник становив 8 178 випадків. Щороку ця патологія стає причиною смерті понад 3 тис. чоловіків (середній показник), а в 2019 р. зареєстровано 3 323 летальних випадки [7]. Захворюваність на РПЗ у 2019 р. сягала 21,0 на 100 тис. населення.

Захворюваність на РПЗ зростає протягом останніх кількох десятиріч переважно завдяки процедурам раннього виявлення. Визначення простатоспецифічного антигену (ПСА), впроваджене для скринінгу РПЗ в 1996 р. [8], дозволило значно поліпшити ранню діагностику, а разом із впровадженням нових методів лікування значно зменшити смертність пацієнтів. У майбутньому рак передміхурової залози залишатиметься серйозною і зростаючою проблемою для здоров'я через еволюційні зміни захворюваності та демографії.

Після аварії на Чорнобильській АЕС минає вже 37 років, зростання загальних показників захворюваності, зокрема РПЗ, зумовлено, окрім радіаційного впливу, старінням постраждалого населення, зниженням сексуальної активності та дисандрогенією. Тому скринінг РПЗ шляхом дослідження рівня ПСА залишається найбільш доступним і ефективним методом діагностики цієї патології.

Метою цього ретроспективного дослідження було проаналізувати результати скринінгу РПЗ за рівнем ПСА серед чоловіків, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС.

Матеріал і методи. В розробку взяті результати визначення концентрації загального і вільного ПСА в лабораторії клінічної імунології та ізосерології протягом 2016–2019 років. Зразки були відібрані у чоловіків, обстежених в урологічному кабінеті поліклініки радіаційного реєстру і консультативної допомоги Державної

установи «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (ННЦРМ) у процесі диспансерного спостереження за програмою клініко-епідеміологічного реєстру (КЕР), яке проводиться один раз на два роки або за самостійним зверненням у зв'язку з погіршенням стану здоров'я.

Від кожного пацієнта отримано згоду на проведення досліджень за програмою КЕР і обробку персональних даних. Програма дослідження схвалена Етичною комісією ННЦРМ.

Концентрацію загального і вільного ПСА визначали в сироватці крові імуноферментним методом з використанням діагностичних наборів ТОВ «Хема» (Україна) відповідно до інструкцій виробника і обліком результатів на аналізаторі Labline 2020. Референтними показниками для загального ПСА було не вище 4 нг/мл, для відсотку вільного ПСА – вище за 25.

Результати дослідження. Всього обстежено 2 192 чоловіки віком від 32 до 95 років, середній вік $69,2 \pm 0,2$ року.

З підвищеними рівнями ПСА виявлено 39 осіб, що складає 1,8% від загальної кількості обстежених. Рівень загального ПСА в середньому в даній групі складав $19,02 \pm 2,00$ нг/мл, вільного ПСА – $7,18 \pm 0,60$ нг/мл.

У 19 пацієнтів (48,7%) високі показники ПСА не були зумовлені доведеним РПЗ, і були пов'язані з іншою урологічною патологією. Середній вік пацієнтів: $77,6 \pm 1,9$ року. Середні показники загального ПСА склали $19,17 \pm 2,64$ нг/мл, вільного – $6,67 \pm 0,76$ нг/мл. Індивідуальні показники кожного пацієнта наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Концентрація простатоспецифічного антигену в осіб, у яких діагност раку передміхурової залози не підтвердився

Пацієнт №	Концентрація простатоспецифічного антигену, нг/мл		% вільного від загального
	вільного	загального	
1.	7,73	4,623	167,2
2.	4,18	8,077	51,8
3.	10	8,149	122,7
4.	5,267	8,707	60,5
5.	5,837	8,967	65,1
6.	5,323	9,399	56,6
7.	4,783	9,583	49,9
8.	5,63	11,175	50,4
9.	5,091	13,2	38,6
10.	5,147	13,382	38,5
11.	5,038	20,544	24,5
12.	4,114	21,281	19,3
13.	4,861	26,731	18,2
14.	6,367	28,788	22,1
15.	18,26	29,96	60,9
16.	8,784	30	29,3
17.	10	33	30,3
18.	5,304	38,74	13,7
19.	4,989	39,96	12,5

Показово, що 7 пацієнтів (36,8%), в яких рівень загального ПСА не перевищував 10 нг/мл, мали співвідношення вільного до загального ПСА вище 25%, що свідчить про неракову природу захворювання [9]. Після проведення скринінгового дослідження відмічено зростання прихильності пацієнтів до лікування.

Діагноз рак передміхурової залози підтверджено у 20 осіб (51,3% з підвищеними рівнями ПСА), або

Оригінальні дослідження

0,91% від загальної кількості обстежених. Середній вік пацієнтів $75,7 \pm 2,0$ року. Рівень загального ПСА в середньому складав $18,87 \pm 3,04$ нг/мл, вільного ПСА – $7,64 \pm 0,92$ нг/мл. Індивідуальні дані кожного пацієнта наведено в таблиці 2.

Таблиця 2. Концентрація простатоспецифічного антигену в осіб, у яких підтверджено діагноз раку передміхурової залози

Пацієнт №	Концентрація простатоспецифічного антигену, нг/мл		% вільного від загального
	вільного	загального	
1.	5,71	5,718	99,9
2.	4,539	6,852	66,2
3.	10	6,992	14,3
4.	10	8,476	118
5.	8,978	10,434	86
6.	10	10,779	92,8
7.	5	10,825	46,2
8.	4,887	11,173	43,7
9.	6,315	13,741	46
10.	10	13,769	72,6
11.	4,461	16,561	26,9
12.	4,997	17,064	29,3
13.	7,031	20,059	35,1
14.	4,206	20,203	20,8
15.	10,673	20,528	52
16.	10	21,994	45,5
17.	5,27	24,84	21,2
18.	4,87	29,31	16,6
19.	4,165	53,61	7,8
20.	21,74	54,44	39,9

Лише 4 пацієнти (20%) мали рівень загального ПСА нижче 10 нг/мл, діагноз РПЗ у них було підтверджено за результатами пункційної біопсії.

У сучасних умовах комерціалізації медичних послуг заслуговує на увагу фармакоекономічний ефект скринінгу РПЗ. Вартість визначення загального ПСА складає 225 грн, вільного 260 гривень. Загальні витрати на обстеження склали $225 \times 2 + 260 \times 39 = 503\ 340$ гривень. Вартість виявлення одного пацієнта з раком передміхурової залози складала $503\ 340 : 20 = 25\ 167$ гривень.

Загальна кількість хворих на РПЗ, виявлених у 2016–2019 рр. складає 54 особи (табл. 3). Невідповідність даних таблиць 2 і 3 щодо кількості виявлених пацієнтів з РПЗ пояснюється тим, що скринінг ПСА за вибором пацієнтів проводився не лише в лабораторії клінічної імунології та ізосерології ННЦРМ, але й в інших лабораторіях міста.

Дані в таблиці 3 свідчать, що 83,3% хворих на РПЗ виявлено на ранніх стадіях захворювання, коли про-

Таблиця 3. Кількість первинних хворих на рак передміхурової залози серед контингентів поліклініки радіаційного реєстру ННЦРМ

Рік обстеження	Виявлено РПЗ		
	всього	серед них	
		на ранніх стадіях	запущених
2016	11	T1N0 M0 – 1	T3N0 M0 (Nx M0) – 2
		T2N0 M0 (Nx M0) – 7	T4N1M0 – 1
2017	7	T2N0 M0 (Nx M0) – 5	T3N0M0 – 1
			T3NxM1 – 1
2018	11	T2N0 M0 (Nx M0) – 10	T2N0M1 – 1
2019	25	T2N0 M0 (Nx M0) – 22	T3N0M0 – 3
2016–2019	54 (100%)	45 (83,3%)	9 (16,7%)

цес локалізований лише в передміхуровій залозі, без ураження лімфатичних вузлів або формування віддалених метастазів.

Обговорення результатів. Використання ПСА як сироваткового маркера зробило революцію в діагностиці РПЗ [10]. Хоча ПСА є органо-, але не ракоспецифічним антигеном, тому він може бути підвищеним при доброякісній гіпертрофії передміхурової залози, простатиті та інших незлоякісних станах, проте як незалежна змінна ПСА є кращим предиктором раку, ніж пальцеве трансректальне дослідження простати або трансректальне ультразвукове дослідження [11].

Виявлені при лабораторному скринінгу 39 пацієнтів з підвищеними рівнями загального ПСА склали 1,8% від загальної кількості обстежених, причому діагноз РПЗ у подальшому було підтверджено лише у 20 осіб. Собівартість виявлення одного випадку РПЗ за скринінгом ПСА складала 25 167 гривень. Пацієнти, в яких діагноз РПЗ не підтвердився, з рівнями загального ПСА від 4,623 нг/мл до 9,583 нг/мл мали співвідношення вільного до загального ПСА, яке значно перевищувало 25% (табл. 1), що підтверджувало неракову природу патології. При більш високих концентраціях загального ПСА показники співвідношення не мають діагностичної цінності [9].

Вважається, що налаштування протоколів скринінгу на основі індивідуальних факторів ризику та рівня ПСА може бути корисним підходом до зменшення загальних витрат, пов'язаних із широким тестуванням на ПСА. Зниження граничних значень ПСА (тобто з 4,0 нг/мл до 2,5 нг/мл) могло б зменшити прогресуючу стадію раку передміхурової залози, а використання різних похідних ПСА та форм ПСА могло б зменшити кількість «непотрібних» біопсій у деяких чоловіків [12]. Р. С. Albertsen вважає основну парадигму тестування на ПСА неправильною. Замість того, щоб намагатися ідентифікувати всі види раку передміхурової залози якомога раніше, цілі тестування мають бути спрямовані на виявлення чоловіків, які ймовірно мають клінічно значуще захворювання. Це ті чоловіки, які, здається, отримують користь від ранньої діагностики та втручання, включно з раннім використанням антиандрогенної терапії до поширених метастазів [13]. Значний прогрес у ранній діагностиці РПЗ очікується від методик метаболоміки і виявлення екзосом, які ще перебувають на етапі вивчення і клінічного випробовування [14]. Спостереження за чоловіками, які постраждали внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, за програмою КЕР протягом 2016–2019 рр. дозволило виявити РПЗ на ранніх стадіях у 83,3% хворих.

Висновки

1. Вимірювання сироваткового простатичного специфічного антигену є найкориснішим сироватковим біомаркером, що допомагає в ранньому виявленні раку передміхурової залози.

2. У випадку відсутності раку простати підвищені рівні ПСА збільшують онкологічну настороженість і прихильність пацієнтів до лікування неонкологічної патології.

3. Серед пацієнтів, включених до програми клініко-епідеміологічного реєстру, 83,3% захворювань на рак передміхурової залози виявлено на ранніх стадіях.

Подяка. Автори висловлюють вдячність президенту благодійної організації «KiHeV-Kinderhilfe Kiev e.V.» Томасу Хармсу за допомогу в придбанні діагностичних наборів.

Література

1. Nguyen-Nielsen M., Borre M. Diagnostic and Therapeutic Strategies for Prostate Cancer. *Semin Nucl Med.* 2016 Nov; 46(6):484–490. doi: 10.1053/j.semnucmed.2016.07.002. Epub 2016 Sep 3.
2. Darlington, G. A.; Kreiger, N.; Lightfoot, N.; Purdham, J.; Sass-Kortsak, A. Prostate cancer risk and diet, recreational physical activity and cigarette smoking. *Chronic Dis. Can.* 2007, 27, 145–153 [PubMed].
3. Matsushita M., Fujita K., Nonomura N. Influence of Diet and Nutrition on Prostate Cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, 1447; doi:10.3390/ijms21041447
4. Culp M. B. B., Soerjomataram I., Efstathiou J. A., Bray F., Jemal A. Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *Eur Urol.* 2020 Jan; 77(1):38–52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005. Epub 2019 Sep 5.
5. Tourinho-Barbosa R. R., Pompeo A. C. L., Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *Int Braz J urol.* 2016; 42: 1081–90.
6. Pishgar F., Ebrahimi H., Moghaddam S. S., Fitzmaurice C., Amini E. Global, Regional and National Burden of Prostate Cancer, 1990 to 2015: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. *J Urol.* 2018 May; 199(5):1224–1232. doi: 10.1016/j.juro.2017.10.044. Epub 2017 Nov 9.
7. Рак в Україні, 2001–2012 рр. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. (2013) Бюл. Нац. канцер-реєстру, 14. Київ, 76. http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_23/PDF/pz.pdf
8. Catalona W. J. Prostate Cancer Screening *Med Clin North Am.* 2018 March; 102(2): 199–214. doi:10.1016/j.mcna.2017.11.001.
9. Stephan C., Lein M., Jung K. et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*, 1997, Jan; 79(1):104–9.
10. Stamey T. A., Yang N., Hay A. R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987 Oct; 317(15):909–16.
11. European Association of Urology Guidelines on Prostate Cancer 2015 https://www.researchgate.net/publication/274064386_European_Association_of_Urology_Guidelines_on_Prostate_Cancer_2
12. Ornstein D. K., Pruthi R. S. Prostate-specific antigen. *Expert Opin Pharmacother*, 2000 Dec;1(7):1399–411. doi: 10.1517/14656566.1.7.1399.
13. Albertsen P. C. Prostate cancer screening and treatment: where have we come from and where are we going? *BJU Int.* 2020 Aug;126(2): 218–224. doi: 10.1111/bju.15153. Epub 2020 Jul 27.
14. Salciccia S.; Capriotti A. L.; Laganà A.; Fais S.; Logozzi M.; De Berardinis E.; Busetto G. M.; Di Pierro G. B.; Ricciuti G. P.; Del Giudice F.; et al. Biomarkers in Prostate Cancer Diagnosis: From Current Knowledge to the Role of Metabolomics and Exosomes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 4367. <https://doi.org/10.3390/ijms22094367>.

Відомості про авторів:

Базика Д. А. — д. м. н., професор, академік НАМН України, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», генеральний директор.
E-mail bazyka@yahoo.com
ORCID 0000-0001-9982-5990
Участь у статті: ідея, керівництво.

Чумак А. А. — д. м. н., професор, чл.-кор. НАМН України, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», директор Інституту клінічної радіології.
E-mail: ananch@ukr.net
ORCID 0000-0002-2117-6174
Участь у статті: зібрання матеріалу, підготовка рукопису.

Плескач О. Я. — к. б. н., ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», лабораторія клінічної імунології та ізосерології, завідувачка лабораторії.
E-mail: plescach@ukr.net
Участь у статті: лабораторні дослідження.

Шинкаренко В. І. — ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», лабораторія клінічної імунології та ізосерології, біолог.
E-mail: shinkarenko8@ukr.net
Участь у статті: лабораторні дослідження.

Чебанов Г. М. — ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», поліклініка радіаційного реєстру і консультативної допомоги, лікар-уролог.
E-mail: chebaneg@yahoo.com
Участь у статті: клінічний відбір пацієнтів.

Ярошенко Ж. С. — д-р філософії, ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», головний лікар клініки.
E-mail: zhannayarochenko@ukr.net
Участь у статті: зібрання матеріалу, редагування.

Блоха І. П. — ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», поліклініка радіаційного реєстру і консультативної допомоги, завідувач.
E-mail: blokha_ddvp@ukr.net
Участь у статті: зібрання матеріалу.

Information about the authors:

Bazyka D. A. — Doctor of medical sciences, professor, academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", director general.
E-mail bazyka@yahoo.com
ORCID 0000-0001-9982-5990
Participation in the article: idea, guidance.

Chumak A. A. — Doctor of Medicine, professor, corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", director of the Institute of Clinical Radiology.
E-mail: ananch@ukr.net
ORCID 0000-0002-2117-6174
Participation in the article: collection of material, preparation of the manuscript.

Plescach O. Ya. — Candidate of Sciences, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", laboratory of clinical immunology and isoserology, head of the laboratory.
E-mail: plescach@ukr.net
Participation in the article: laboratory research.

Shinkarenko V. I. — State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", laboratory of clinical immunology and isoserology, biologist.
E-mail: shinkarenko8@ukr.net
Participation in the article: laboratory research.

Chebanov H. M. — State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", polyclinic of the radiation register and consultative care, urologist.
E-mail: chebaneg@yahoo.com
Participation in the article: clinical selection uses.

Yaroshenko Zh. S. — doctor of philosophy, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", chief physician of the clinic.
E-mail: zhannayarochenko@ukr.net
Participation in the article: collection of material, editing.

Blokha I. P. — State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", polyclinic of the radiation register and consultative care, head.
E-mail: blokha_ddvp@ukr.net
Participation in the article: collection of material.