

Abstract

M. P. Melnychuk,
State Scientific Institution "Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of State Administrative Department, 5 Verkhnia str., Kyiv, Ukraine, 01014

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF PROSTATE SPECIFIC ANTIGEN IN PROSTATE INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA

Introduction. Prostate specific antigen (PSA) is a biochemical marker that is routinely used in prostate cancer detection, active surveillance and prognosis. In order to improve sensitiveness of PSA, additional parameters were developed such as PSA coefficient, PSA density, PSA velocity. In last decade a lot of investigations have been directed at the study of PSA role in prostate intraepithelial neoplasia diagnostics. Previous investigations had controversial results due to different approaches and patient numbers.

Purpose. To determine PSA role and significance in prostate intraepithelial neoplasia (PIN) diagnostics.

The use of total PSA, PSA coefficient, PSA density and PSA velocity in patients with high grade and low grade PIN was studied.

Materials and methods. The results of examination of 230 patients with PIN were assessed. Patients were divided into three clinical groups: high grade PIN (n = 156), combination of high and low grade PIN (n = 36) and low grade PIN (n = 38). PIN was diagnosed through prostate biopsy or after transurethral prostate resection. Such PSA characteristics as total PSA, free PSA, PSA coefficient, PSA density and PSA velocity were studied with PIN grade consideration.

Discussion. There was a difference in values of PSA characteristics between high grade PIN and low grade PIN. Compared with normal values low grade PIN had no changes except minimal increase of total PSA (M = 6.1 ± 0.2 ng/ml). PSA coefficient, PSA density and PSA velocity had normal ranges in case of low grade PIN. This is an evidence of low diagnostic value of PSA parameters in low grade PIN detection. Low grade PIN benign prostate hyperplasia has similar properties according to investigation.

PSA parameters in high grade PIN cases differ a lot from those of low grade PIN and normal prostate. It was determined that high grade PIN influences similar way on PSA as prostate cancer. Patients with HGPIN had increased total PSA level (M = 8.4 ± 1.1 ng/ml), PSA coefficient value less than 20 % (M = 18.3 ± 1.3 %), increased PSA density level (M = 15.1 ± 1.8 ng/ml/cm³) and high ranges of PSA velocity.

Further study is required to stratify all PIN patients into groups of high malignisation risk in order to perform detailed examination and treatment.

Keywords: prostate specific antigen, high grade and low grade prostate intraepithelial neoplasia, PSA density, PSA velocity.

Corresponding author: maksymmelnichuk1980@gmail.com

Резюме**М. П. Мельничук,**

Державна наукова установа
«Науково-практичний центр
профілактичної та клінічної ме-
дицини» Державного управління
справами, вул. Верхня 5, м. Київ,
Україна, 01014

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПРОСТАТСПЕЦИФІЧНОГО АНТИГЕНУ ПРИ ПРОСТАТИЧНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ

Стаття стосується проблеми діагностики простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН). Вивчено особливості використання загального простат специфічного антигену (ПСА), коефіцієнта співвідношення загального та вільного ПСА, а також щільності швидкості приросту ПСА у пацієнтів з ПІН високого та низького ступеню.

Одержані дані показали, що показники ПСА у хворих з ПІН відрізняються в залежності від ступеню ПІН. У пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня (ПІННС) відзначався незначно підвищений рівень ПСА загального ($M = 6,1 \pm 0,2$ нг/мл). В той же час у хворих з ПІННС показники коефіцієнта співвідношення ПСА D та ПСА V перебували у межах «нормальних» значень. Одержані дані свідчать про низьку діагностичну цінність ПСА та його похідних у виявленні ПІННС, а також про близькість властивостей такого передпухлинного стану, як ПІННС, до доброякісних процесів передміхурової залози. На відміну від ПІННС, наявність простатичної інтраепітеліальної неоплазії високого ступеня (ПІНВС) впливає на показники ПСА, змінюючи їх схожим чином, як і рак передміхурової залози (РПЗ). Встановлено, що у пацієнтів з ПІНВС підвищений рівень загального ПСА ($M = 8,4 \pm 1,1$ нг/мл), значення коефіцієнту співвідношення вільного ПСА до загального менше 20 % ($M = 18,3 \pm 1,3$ %), підвищений рівень щільності ПСА ($M = 15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³), а також підвищений рівень показника швидкості приросту ПСА. У пацієнтів з поєднанням обох видів ПІН рівень ПСА та його похідних відповідає ПІНВС. Показники ПСА характеризують подібність патогенетичних механізмів ПІНВС та РПЗ. Перспективним є виокремлення серед хворих з ПІН групи підвищеного ризику розвитку аденокарциноми з подальшим поглибленням обстеження та розробленням терапевтичних заходів.

Ключові слова: простатспецифічний антиген, простатична інтраепітеліальна неоплазія високого та низького ступеня, щільність ПСА, швидкість приросту ПСА.

Резюме**М. П. Мельничук,**

Государственное научное учре-
ждение «Научно-практический
центр профилактической и кли-
нической медицины» Государ-
ственного управления делами,
ул. Верхняя 5, г. Киев, Украина,
01014

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРОСТАТ- СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ПРИ ПРОСТАТИЧЕСКОЙ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ

Статья посвящена проблеме диагностики предпухоловых заболеваний предстательной железы, а именно простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). Изучена возможность применения общего простатспецифического антигена (ПСА), коэффициента соотношения общего и свободного ПСА, а также плотности скорости прироста ПСА у пациентов с ПИН высокой и низкой степени.

Полученные данные показали, что показатели ПСА у больных с ПИН отличаются в зависимости от степени ПИН. У пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией низкой степени (ПИННС) уровень ПСА общего был незначительно повышенным ($M = 6,1 \pm 0,2$ нг/мл). В то же время у больных с ПИННС показатели коэффициента соотношения, ПСА D та ПСА V пребывали в пре-



делах «нормальных» значений. Полученные данные свидетельствуют о низкой диагностической ценности ПСА и его производных в выявлении ПИННС. В отличие от ПИННС, наличие простатической интраэпителиальной неоплазмы высокой степени (ПИНВС) изменяет показатели ПСА в большей степени. У пациентов с ПИНВС повышенный уровень общего ПСА ($M = 8,4 \pm 1,1$ нг/мл), значение коэффициента соотношения свободного ПСА к общему менее 20 % ($M = 18,3 \pm 1,3$ %), повышенный уровень плотности ПСА ($M = 15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³), а также повышенный уровень показателя скорости прироста ПСА. У пациентов с сочетанием обоих видов ПИН уровень ПСА и его производных соответствует ПИНВС.

Показатели ПСА характеризуют общность патогенетических механизмов ПИНВС и рака предстательной железы (РПЖ). Перспективным направлением дальнейшего изучения является выделение среди больных с ПИН группы высокого риска злокачественной трансформации с последующим углубленным обследованием и проведением специального лечения.

Ключевые слова: простатспецифический антиген, простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой и низкой степени, плотность ПСА, скорость прироста ПСА.

Автор, відповідальний за листування: maksymmelnychuk1980@gmail.com

Вступ

З часу впровадження тесту простатспецифічного антигену (ПСА) у 1980-х роках він залишається маркером, який найбільш широко використовується з метою виявлення, активного спостереження та прогнозу у пацієнтів з підозрою на рак передміхурової залози (РПЗ) та вже встановленим діагнозом [1]. Незважаючи на те, що з метою збільшення чутливості та специфічності було розроблено чисельні похідні ПСА (коефіцієнт співвідношення вільного ПСА до загального, щільність ПСА, швидкість приросту ПСА та ін.), клінічне значення цього маркера є обмеженим, так як на рівень ПСА у сироватці крові можуть впливати багато факторів, серед яких розмір передміхурової залози, запальний процес, діагностичні та лікувальні маніпуляції [2]. Велика питома вага поєднання РПЗ з простатичною інтраепітеліальною неоплазією (ПИН), простатитом, доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ) знижує чутливість та точність такого широко вживаного лабораторного показника, як ПСА, пальцевого ректального дослідження та трансректального ультразвукового дослідження ТРУЗД [3].

Впродовж останніх років багато досліджень спрямовані на вивчення ролі ПСА у діагностиці ПИН, яка багатьма дослідниками вважається передраковим станом та має спільні морфологічні

ознаки з РПЗ [4]. В той же час попередні дослідження, у яких вивчався кореляційний зв'язок між ПИН та рівнем ПСА роблять контрверсійні висновки [5, 6, 7]. Серед причин розбіжності даних різних дослідників є неоднорідність та несистематичність одержаних даних. У багатьох дослідженнях діагноз ПИН був встановлений шляхом біопсії простати, коли значна частка РПЗ є недиагностованою, або після радикальної простатектомії (РПЕ), коли важко віддиференціювати ефект ПИН та аденокарциноми на рівень ПСА. Hyung L. Kim та співавт. роблять висновок про те, що ПИН не призводить до клінічно значущого підвищення загального ПСА [8]. Окрім того рівень ПСА не корелював з розмірами осередків ПИН у передміхуровій залозі. Грунтуючись на даних біопсії, Brauwer та Lange встановили, що наявність ПИН збільшує показник ПСА [9, 10]. Щоправда при цьому неможливо виключити випадки недиагностованого РПЗ, які могли вплинути на статистичну обробку матеріалу. Інші автори встановили, що у пацієнтів з ПИН значення ПСА перебувають у «сірій зоні», коли зробити однозначний висновок про природу патологічного процесу неможливо [11, 12]. Kosuke M. та співавт. вивчали 65 препаратів простати після РПЕ та встановили, що об'єм ПИН не корелює з передопераційним рівнем ПСА [13]. F. Lee та співавт. проводили по-



рівняльні дослідження ПСА на результатах 248 трансректальних голкових біопсій [14]. Автори виявили, що логарифм концентрації ПСА у хворих з ПН дорівнював 1,85, значенню, яке не відповідає ні доброякісному (1,09), ні злоякісному (2,79) процесу. Husain I. та співавт. після вивчення показників ПСА у 197 пацієнтів з ПН прийшли до висновку, що ПН не змінює показник ПСА [15]. Згідно до даних De Luca та співавт. середнє значення загального ПСА у сироватці крові пацієнтів з ПН становило 14,93 нг/мл, а діапазон коливань від 5,6 до 39,7 нг/мл [16].

Окрім вивчення ролі загального ПСА у діагностиці ПН, значний інтерес представляють значення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів з ПН. Tarle M. та співавт. встановили, що показник співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів з простатичною інтраепітеліальною неоплазією високого ступеня (ПНВС) високого ступеню становив 16,9 % та достовірно був нижчим від такого показника у хворих з ДГПЗ та простатичною інтраепітеліальною неоплазією низького ступеня (ПННС) – 29,1 % та 27,9 % відповідно [17]. Згідно до даних Obralic N. для ПНВС характерні проміжні показники ПСА порівняно з ДГПЗ та РПЗ (у дослідженні брали участь пацієнти із загальним ПСА 2–10 нг/мл). Такі показники, як ПСА загальний, ПСА вільний та щільність ПСА не мали статистично вірогідних відмінностей у хворих з ПНВС, ДГПЗ та РПЗ. В той же час пацієнти з ПНВС мали більш високий показник співвідношення вільного ПСА до загального порівняно з РПЗ (16,8 % та 13,3 % відповідно), який був нижчим порівняно з ДГПЗ (18,5 %). Автори роблять висновок про можливість використання співвідношення вільного та загального ПСА у вирішенні питання повторної біопсії у хворих з ПНВС [18]. Cicione A. та співавт. визначили, що вірогідність виявлення аденокарциноми у пацієнтів з ПН високого ступеню є високою незалежно від первинного рівня ПСА. Також високою є ймовірність РПЗ у хворих з ПН низького ступеню та ПСА більше 10 нг/мл. Автори встановили, що показник щільності ПСА не має клінічного значення стосовно ймовірності злоякісної трансформації передпухлинних захворювань передміхурової залози [19]. Isikau та співавт. досліджували роль такого показника, як щільність ПСА у діагностиці передпухлинних захворювань простати. До дослідження було включено 149 пацієнтів, у

яких діагноз ПН було встановлено шляхом біопсії простати, трансуретральної резекції передміхурової залози (ТУРП), РПЕ. Автори встановили, що щільність ПСА не може використовуватися для диференціальної діагностики ПН та ДГПЗ, оскільки цей показник не мав статистично достовірних відмінностей у пацієнтів з ПН та ДГПЗ [20].

Враховуючи незаперечний факт, що ПСА та його похідні відіграють важливу роль у діагностиці захворювань ПЗ, слід зауважити, що, незважаючи на низку проведених досліджень, зміни ПСА у пацієнтів з ПН є недостатньо вивченими. Результати попередніх досліджень, які часто ґрунтуються на невеликих когортах пацієнтів, є контрверсійними. Потребують подальших поглиблених досліджень чутливість та специфічність ПСА та його похідних у діагностиці ПН.

Мета дослідження. Встановити значення ПСА та його похідних у діагностиці простатичної інтраепітеліальної неоплазії.

Матеріали і методи дослідження. До дослідження увійшли 230 пацієнтів з ПН віком від 49 до 77 років (середній вік $65,8 \pm 1,3$ років). Усі хворі були розподілені на 3 групи в залежності від виду (ступеню) неоплазії. До першої групи належали 156 пацієнтів з ПН високого ступеню (ПНВС), до другої групи – 36 хворих із поєднанням ПН високого та низького ступеню (ПННС) і третю групу склали 38 пацієнтів з ПН низького ступеню (ПННС). Між групами дослідження не було встановлено статистично достовірної різниці за віком, об'ємом передміхурової залози, даними загальноклінічних досліджень.

Діагноз ПН було встановлено за допомогою трансректальної мультифокальної біопсії простати, виконаної з приводу підозри на наявність РПЗ та після ТУРП, виконаної з приводу ДГПЗ.

Усім 230 пацієнтам, які увійшли до дослідження, проводилося визначення показників ПСА до початку спостереження. Вивчався рівень загального ПСА, коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального, щільність ПСА (PSA Density, PSA D), швидкість приросту ПСА (PSA Velocity, PSA V). Досліджувалася діагностична цінність вказаних показників ПСА по відношенню до ПН з урахуванням ступеню ПН. Отримані статистичні дані оброблені за допомогою методів варіаційної статистики ЕОМ „Pentium 4” за допомогою програмного пакету „Statistica” (version 7.0, StatSoft Inc,



США). Обчислювалися середні значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність та рівень значимості (P). Для порівняльного аналізу виборок вірогідність різниці підтверджувалася за допомогою непараметричного критерію Мана–Уїтні для незалежних сукупностей. Для оцінки ступеню взаємного зв'язку між виборками використовувався коефіцієнт кореляції Спірмена.

Результати дослідження. Рівень показника загального ПСА серед усіх пацієнтів з ПН коливався від 1,3 нг/мл до 18,2 нг/мл (M = 7,9 ± 0,26 нг/мл). Враховуючи, що одним із завдань дослідження було встановлення значень та ролі ПСА в залежності від ступеня ПН, проводилася оцінка рівня загального ПСА у пацієнтів з ПНВС, ПНВС + ПННС та ПННС. У хворих з

ПНВС середній рівень ПСА загального становив 8,4 ± 1,1 нг/мл, пацієнтів з поєднанням ПНВС та ПННС середній рівень загального ПСА склав 8,2 ± 1,9 нг/мл, а у чоловіків з ПННС – 6,1 ± 0,2 нг/мл.

Таким чином, найвищий рівень показника загального ПСА спостерігався у пацієнтів з ПНВС, а саме 8,4 нг/мл. Він був на 0,2 нг/мл більшим, ніж у хворих з поєднанням ПНВС та ПННС, але різниця була статистично недостовірною (P > 0,05). У пацієнтів з ПННС середній рівень загального ПСА був на 2,3 нг/мл (на 27,4 %) меншим, ніж у хворих з ПНВС (p < 0,05). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів із різним ступенем ПН в залежності від рівня загального ПСА представлено на рис. 1.

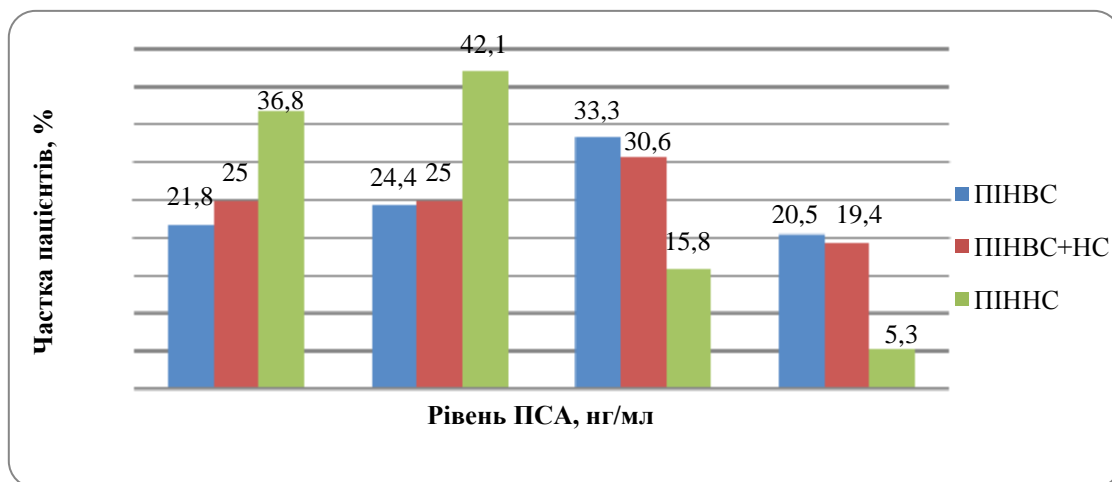


Рисунок 1 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПН в залежності від ступеня ПН та рівня загального ПСА

Окрім вивчення рівня загального ПСА важливим було встановлення діагностичних можливостей використання коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у виявленні ПН. Середні значення коефіцієнта у пацієнтів з ПН становило 26,6 ± 2,33 %. Проводилася оцінка рівня коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального у пацієнтів з ПНВС, ПНВС + ПННС та ПННС. Встановлено, що у хворих з ПНВС середній рівень коефіцієнта становив 18,3 %, у хворих з поєднанням ПНВС та ПННС середній рівень коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального склав 17,1 %, а у пацієнтів з ПННС – 32,7 %.

Таким чином, найнижчий рівень коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального

спостерігався у пацієнтів з поєднанням ПНВС та ПННС, а саме 17,1 %. Він був на 1,2 % меншим, ніж у хворих з ПНВС, але різниця була статистично недостовірною (P > 0,05). У пацієнтів з ПННС середній рівень коефіцієнта співвідношення був на 47,7 % більшим, ніж у хворих з поєднанням ПНВС та ПННС (p < 0,05). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів різного ступеню ПН в залежності від рівня коефіцієнта ПСА представлено на рис. 2.

Під час вивчення прогностичного значення показника щільності ПСА (ПСА D) у пацієнтів з ПН встановлено, що середні значення показника щільності ПСА усіх пацієнтів з ПН становило 12,8 ± 1,3 нг/мл/см³ (рис.3).



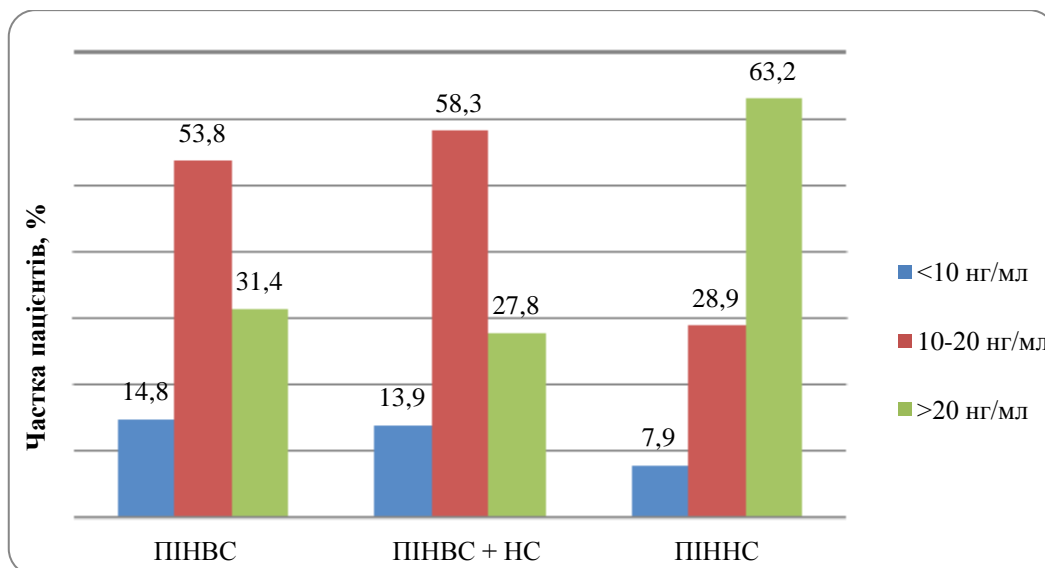


Рисунок 2 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПН в залежності від ступеня ПН та коефіцієнта співвідношення ПСА

У хворих з ПНВС середній рівень показника ПСА D становив $15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³, у пацієнтів з поєднанням ПНВС та ПННС середній рівень ПСА D склав $15,8 \pm 1,3$ нг/мл/см³, і у хворих з ПННС середній рівень ПСА D становив $7,4 \pm 0,5$ нг/мл/см³. Отже, найвищий рівень показника щільності ПСА спостерігався у пацієнтів з поєднанням ПНВС та ПННС, а саме $15,8$ нг/мл/см³ та був на 4,4% більшим, ніж у

хворих з ПНВС ($P > 0,05$). У пацієнтів з ПННС середній рівень щільності ПСА був статистично достовірно меншим, ніж у хворих з поєднанням ПНВС та ПННС та ПННС (на 53% та на 51% відповідно) ($p < 0,05$). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів різного ступеню ПН в залежності від рівня показника щільності ПСА представлено на рис. 3.

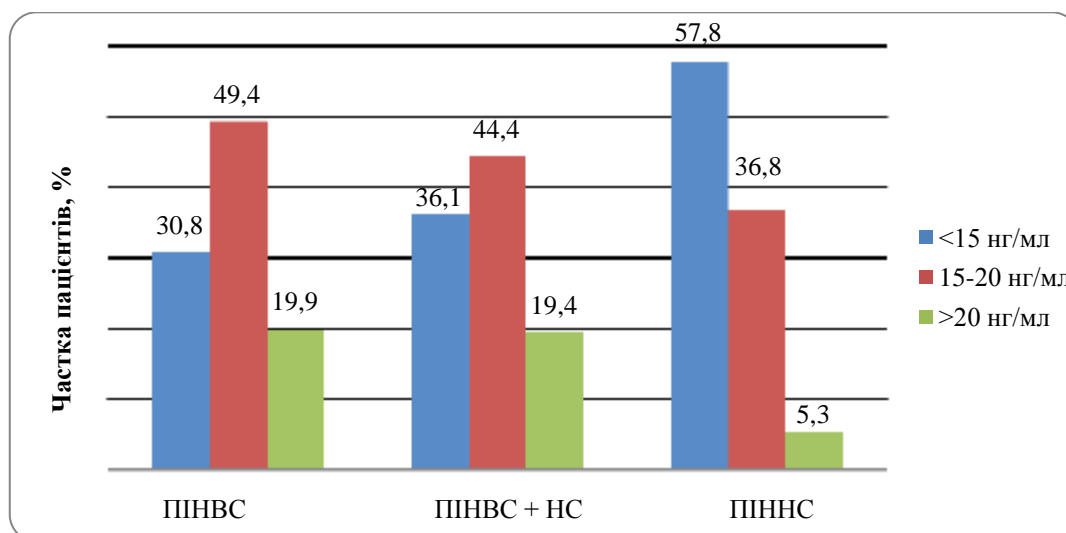


Рисунок 3 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПН в залежності від ступеня ПН та щільності ПСА

Середнє значення показника швидкості приросту ПСА (ПСА V) усіх пацієнтів з ПН становило $0,65 \pm 0,12$ нг/мл/рік. Проводилася оцінка рівня швидкості приросту ПСА у пацієнтів з різним ступенем ПН (ПНВС, ПНВС + ПННС

та ПННС). Так, у хворих з ПНВС середній рівень показника швидкості приросту ПСА становив $0,76 \pm 0,2$ нг/мл/рік. У хворих з поєднанням ПНВС та ПННС середній рівень ПСА V склав $0,74 \pm 0,3$ нг/мл/рік, а у хворих з ПННС



середній рівень ПСА V становив $0,43 \pm 0,02$ нг/мл/рік. Різниця була статистично недовірною ($P > 0,05$). У пацієнтів з ПІННС середній рівень ПСА V був статистично достовірно меншим, ніж у хворих з поєднанням ПІНВС та

ПІННС та ПІНВС (на 43,4 % та на 41,9 % відповідно) ($p < 0,05$). Графічне зображення порівняння розподілу пацієнтів різного ступеню ПІН в залежності від рівня показника щільності ПСА представлено на рис. 4.

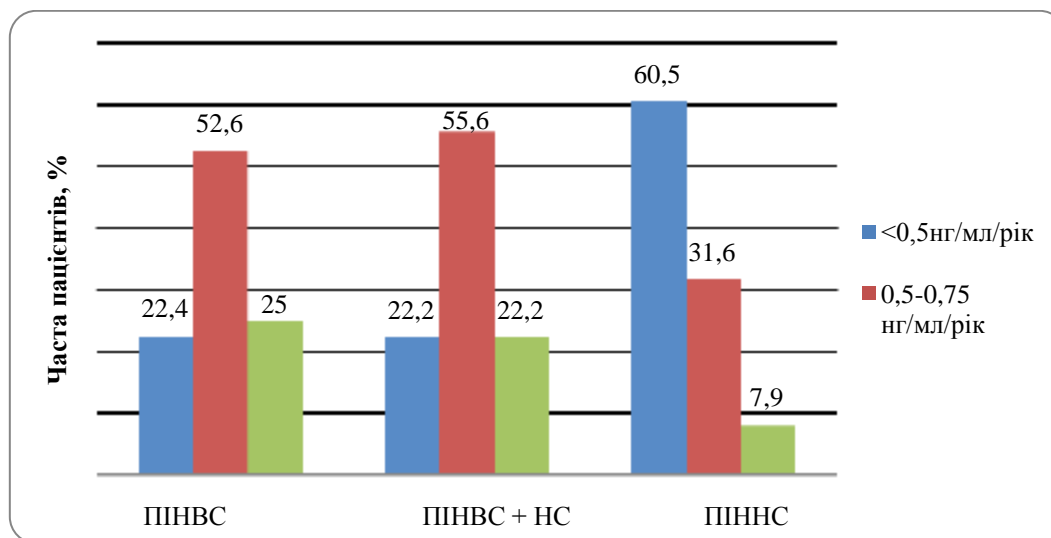


Рисунок 4 – Порівняльний розподіл пацієнтів з ПІН в залежності від ступеню ПІН та швидкості приросту ПСА

Обговорення результатів. Отже, після статистичної обробки одержаних даних відносно ПСА та його похідних (коефіцієнт співвідношення вільного ПСА до загального, щільність ПСА, швидкість приросту ПСА) у пацієнтів з ПІН можна зробити висновок про те, що показники ПСА у хворих з ПІН відрізняються від загальноприйнятих «нормальних» значень. При цьому вказані показники були проаналізовані окремо у випадках ПІНВС та ПІННС, оскільки виявлені зміни залежать від ступеню ПІН. Так, у пацієнтів з ПІННС відзначався незначно підвищений рівень ПСА загального ($M = 6,1 \pm 0,2$ нг/мл). В той же час у хворих з ПІННС показники коефіцієнта співвідношення, ПСА D та ПСА V перебували у межах «нормальних» значень. Дані інших дослідників стосуються вивчення параметрів ПСА у загальному масиві хворих з ПІН без розподілу на ПІНВС та ПІННС. Це є однією з причин розбіжності у висновках у Hyung L. Kim та співавт., Brauwer та Lange, Kosuke M., Husain I. та інших. Враховуючи різні біологічні властивості ПІНВС та ПІННС та відмінності у їх малігнізації, параме-

три ПСА було оцінено окремо для високого та низького ступеню ПІН. Одержані дані свідчать про низьку діагностичну цінність ПСА та його похідних у виявленні ПІННС, а також про близькість властивостей такого передпухлинного стану, як ПІННС, до доброякісних процесів передміхурової залози.

На відміну від ПІННС, наявність ПІНВС впливає на показники ПСА, змінюючи їх схожим чином, як і РПЗ. Встановлено, що у пацієнтів з ПІНВС підвищений рівень загального ПСА ($M = 8,4 \pm 1,1$ нг/мл), значення коефіцієнту співвідношення вільного ПСА до загального менше 20 % ($M = 18,3 \pm 1,3$ %), підвищений рівень щільності ПСА ($M = 15,1 \pm 1,8$ нг/мл/см³), а також підвищений рівень показника швидкості приросту ПСА. Слід відзначити, що при одночасній наявності осередків ПІНВС та ПІННС значення ПСА та його похідних статистично достовірно не відрізняються від значень ПСА при ПІНВС. У пацієнтів з поєднанням обох видів ПІН рівень ПСА та його похідних відповідає ПІНВС.

Висновки

Показники ПСА у діагностиці ПІН мають обмежену роль через відсутність специфічних ознак та широкий діапазон значень. Разом із тим існують певні закономірності, які дозволяють відрізнити ПІН низького та високого ступеня. Для ПІННС характерним є підвищення рівня ПСА загального до 6,1 нг/мл, але відсутність відхилень у показниках коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального, ПСА D та

ПСА V. В той же час для ПІНВС притаманні підвищені рівні ПСА загального, ПСА D та ПСА V та зменшення коефіцієнта співвідношення вільного ПСА до загального. Показники ПСА характеризують подібність патогенетичних механізмів ПІНВС та РІЗ. Перспективним є виокремлення серед хворих з ПІН групи підвищеного ризику розвитку аденокарциноми з подальшим поглибленим обстеженням та розробленням терапевтичних заходів.

References (список літератури)

1. Timothy JW, Peter TS, Sigrid VC, Ethan B. Prostate-Specific Antigen Screening in Prostate Cancer: Perspectives on the Evidence. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(3):11–16.
2. Heidenreich A, Abrahamsson P, Artibani W, Catto J. Early detection of prostate cancer: European Association of Urology recommendation. *Eur Urol.* 2013; 64(3):347–354.
3. Kostiev FI, Krasyluk LI. [PIN – peredrak peredmihurovoi zalozy, patogenetychne obgruntuvannya monitoring hvoryh]. *Urologiya.* 2015; 19(3):230–239.
4. Maru A, Makwana H, Lakum N, Chokshi T. Study on correlation between PSA and varies prostatic pathology. *Int. J. Med. Sci. Public Health.* 2014; 3:735–737.
5. Jung S-H, Shin S, Kim M, Baek I-P. Genetic Progression of High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia to Prostate Cancer. *European Urology.* 2016; 69 (5):831–833.
6. Queisser A, Hagedorn S. Comparison of different prostatic markers in lymph node and distant metastases of prostate cancer. *Modern Pathology.* 2015; 28:138–145.
7. Lee W, Lee S, Hong S, Choi W. Clinical utility of prostate-specific antigen mass ratio for prediction of prostate cancer detection on a repeated prostate biopsy. *Int. braz. J. urol.* 2014; 40(4):484–492.
8. Donghyun L, Chunwoo L, Taekmin K. Clinical features and prognosis of prostate cancer with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Korean J Urol.* 2015; 56(8):565–571.
9. Brawer M, Lange P. Prostate-specific antigen and premalignant change: implications for early detection CA. *Cancer J Clin.* 1989; 39:361–375.
10. Lee Y, Park J, Jeon B, Lee S. Is prostate specific antigen effective for population screening of prostate cancer? A systematic review. *Ann Lab Med.* 2013; 33(4):233–241.
11. Schroder F, Hugosson J. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet.* 2014; 384:2027–2035.
12. Akhter R, Reshi R, Dar Z. Histopathological study of prostatic lesions on needle biopsies with serum prostate specific antigen (PSA). *Int. Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2014; 6:87–91.
13. Kosuke M, Mukul K, Steven S, Brian J, Alberto A, Jae R. Heterogeneous clinicopathological features of intraductal carcinoma of the prostate: a comparison between “precursor-like” and “regular type” lesions. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(5):2518–2526.
14. Kang C, Xiangnan L, Yabing D, Xiance T, Seiji A, Yiwei G, Ying X, Han X, Yue Z, Wang M, Tengfei Z. Chemoprevention of prostate cancer in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPN): a systematic review and adjusted indirect treatment comparison. *Oncotarget.* 2017; 30: 36674–36684.
15. Husain I, Shukla S. Role of androgen receptor in prostatic neoplasia versus hyperplasia. *Journal of Cancer Research and Therapeutics.* 2016; 2(1):112–116.
16. De Luca S, Passera R, Bollito E, Manfredi M. Comparison of Prostate Cancer Gene 3 Score, Prostate Health Index and Percentage Free Prostate-specific Antigen for Differentiating Histological



- Inflammation from Prostate Cancer and Other Non-neoplastic Alterations of the Prostate at Initial Biopsy. *Anticancer Research*. 2014; 34(12):7159–7165.
17. Tarle M, Krajlic I. Free and total serum PSA values in patients with prostatic intraepithelial neoplasia (PIN), prostate cancer and BPH. Is F/T PSA a potential probe for dormant and manifest cancer?. *Anticancer Res*. 1997; 17(3):1531–1534.
 18. Obralic N, Kulovac B. High grade intraepithelial neoplasia of prostate is associated with values of prostate specific antigen related parameters intermediate between prostate cancer and normal levels. *Bosn J Basic Med Sci*. 2011; 11(4):223–227.
 19. Cicione A, Nunzio C, Janssen T. Metabolic syndrome diagnosis and widespread high grade prostatic intraepithelial neoplasia significantly increase prostate cancer risk: results from a multicenter biopsy study. *BMC Cancer*. 2016; 15(77):2103–2108.
 20. Isakay L, Yaman O. Prostate-specific antigen density: The role in benign prostate hyperplasia, prostate intraepithelial neoplasm, organ-confined prostate carcinoma and advanced prostate carcinoma. *International urology and nephrology*. 2011; 27:757–761.
- (received 21.02.2018, published online 01.04.2018)
(одержано 21.02.2018, опубліковано 01.04.2018)

