

Метастатичне ураження кісток у чоловіків у поєднанні з підвищенням сироваткового PSA з погляду діагностики карцином невідомої первинної локалізації

О. В. Пославська*^{A,C,D}, І. С. Шпонька^F, П. О. Гриценко^E, М. Ю. Петрова^B

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

У випадках «злякисного новоутворення невідомого походження» в чоловіків із метастазами в кістках саме рівень сироваткового PSA може стати вирішальним для лікування. У фаховій літературі описані карциноми з метастазами в кістках і підвищенням простат-специфічного антигена, що були двічі спростовані біопсією простати, але мали позитивну динамку під час антиандрогенної терапії (bicalutamide) в поєднанні з хіміотерапією (zoledronic acid).

Мета роботи – для вдосконалення діагностичних алгоритмів дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик метастатичних вогнищ у кістках, що представлені аденокарциномами невідомої первинної локалізації, в чоловіків із підвищенням серологічного маркера PSA порівняно з первинними карциномами передміхурової залози.

Матеріали та методи. Виконали ретроспективний аналіз клінічних даних, гістологічних та імуногістохімічних характеристик 21 спостереження післяопераційного матеріалу пацієнтів із первинною пухлиною карциномою передміхурової залози (група 1, чоловіки віком від 56 до 82 років, середнє – 66,00 ± 7,76; медіана – 65) та біопсійного матеріалу 10 пацієнтів (чоловіків) із метастазами аденокарциноми в кістки без первинної локалізації та підвищенням сироваткового маркера PSA (група 2, вік – від 43 до 57 років, середнє – 50,00 ± 9,89; медіана – 46,5) на базі морфологічного відділу діагностичного центру «Аптеки медичної академії» за період 2015–2017 рр.

Результати. У діагностиці карцином невідомої первинної локалізації в чоловіків із метастатичним ураженням кісток і підвищенням серологічного маркера PSA визначили морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні зміни, які пов'язані з набуттям агресивніших метастатичних властивостей порівняно з первинними карциномами передміхурової залози, що мають тенденцію до локального поширення, зокрема переважання низькодиференційованих гістологічних форм метастатичних аденокарцином, об'єктивне зменшення площі та периметра ядер ($p = 0,00002$, $p < 0,0001$ відповідно), можливість втрачання специфічних для ацинарних карцином передміхурової залози імуногістохімічних маркерів AMACR (p504s) та AR (андрогенні рецептори) ($p = 0,008$).

Висновки. Використання мінімальних первинної (Cytokeratin, Pan AE1/AE3(+) / Vimentin(-) / CD45(-) / S100(-)) та вторинної (цитокератин 8(+) / PSA(+) / AMACR (p504s)(+) / AR (+/-)) імуногістохімічних панелей дасть змогу довести відповідність фенотипу карциноми невідомої первинної локалізації в чоловіків із метастатичним ураженням кісток і підвищенням серологічного маркера PSA формі дисемінованої карциноми передміхурової залози з обґрунтуванням застосування відповідної терапії у випадках неінформативної біопсії простати.

Ключові слова:

рак, рак простати, метастази в кістки, PSA.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 67–72

DOI:

10.14739/2310-1237.2019.1.166308

*E-mail:

alexandra.poslavskaya@gmail.com

Метастатическое поражение костей у мужчин в сочетании с повышением сывороточного PSA с точки зрения диагностики карцином неизвестной первичной локализации

А. В. Пославская, И. С. Шпонька, П. А. Гриценко, М. Ю. Петрова

В случаях «злокачественного новообразования неизвестного происхождения» у мужчин с метастазами в костях именно уровень сывороточного PSA может стать решающим для лечения. В научной литературе описаны карциномы с метастазами в костях и повышением простат-специфического антигена, которые были дважды опровергнуты биопсией простаты, но имели положительную динамику во время антиандрогенной терапии (bicalutamide) в сочетании с химиотерапией (zoledronic acid).

Цель работы – для совершенствования диагностических алгоритмов исследовать комплекс морфологических, морфометрических и иммуногистохимических характеристик метастатических очагов в костях, которые представлены аденокарциномами неизвестной первичной локализации, у мужчин с повышением серологического маркера PSA по сравнению с первичными карциномами предстательной железы.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических данных, гистологических и иммуногистохимических характеристик 21 наблюдения послеоперационного материала пациентов с первичной карциномой предстательной железы (группа 1, мужчины в возрасте от 56 до 82 лет, среднее – 66,00 ± 7,76; медиана – 65) и биопсийного материала 10 пациентов с метастазами карциномы в кости без первичной локализации и повышением сывороточного маркера PSA (группа 2, мужчины в возрасте от 43 до 57 лет, среднее – 50,00 ± 9,89; медиана – 46,5) на базе морфологического отдела диагностического центра «Аптеки медицинской академии» за период 2015–2017 гг.

Ключевые слова:

рак, рак простаты, метастази в кости, PSA.

Патологія. – 2019. – Т. 16, № 1(45). – С. 67–72

Результати. В діагностиці карцином невідомої первинної локалізації у чоловіків з метастатичним ураженням кісток і підвищенням серологічного маркера PSA визначені морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні зміни, пов'язані з набуттям більш агресивних властивостей в порівнянні з первинними карциномами передміурної залози, які мають тенденцію до локального поширення, а саме переважання низкодиференційованих гістологічних форм метастатичних аденокарцином, об'єктивне зменшення площі та периметра ядер ($p = 0,00002$, $p < 0,0001$ відповідно), можлива втрата специфічних для ацинарних карцином передміурної залози імуногістохімічних маркерів AMACR (p504s) та AR (андрогенові рецептори) ($p = 0,008$).

Висновки. Використання мінімальних первинної (Cytokeratin, Pan AE1/AE3(+)/Vimentin(-)/CD45(-)/S100(-)) та вторинної (цитокератин 8(+)/PSA(+)/AMACR (p504s)(+)/AR(+/-)) імуногістохімічних панелей дозволить довести відповідність фенотипу карциноми невідомої первинної локалізації у чоловіків з метастатичним ураженням кісток і підвищенням серологічного маркера PSA формі дисемінованої карциноми передміурної залози з обґрунтуванням застосування відповідної терапії в разі неінформативної біопсії простати.

Key words:

cancer, prostatic neoplasms, metastases, prostate-specific antigen.

Pathologia

2019; 16 (1), 67–72

Metastatic bone lesions of men in combination with an increase in serum PSA from the point of view of diagnosing carcinomas of unknown primary localization

O. V. Poslavskaya, I. S. Shponka, P. O. Hrytsenko, M. Yu. Petrova

In cases of "malignant neoplasm of unknown origin" of men with bone metastases, it is the serum PSA level that can be crucial for further treatment. The literature describes carcinomas with bone metastases and an increase in the prostate-specific antigen, which were twice refuted by a prostate biopsy but had a positive dynamic during anti-androgen therapy (bicalutamide) in combination with chemotherapy (zoledronic acid).

The aim of the work is to improve diagnostic algorithms, to investigate a complex of morphological, morphometric and immunohistochemical characteristics of metastatic foci in the bones, which are represented by adenocarcinomas of unknown primary localization in men with increased serological marker PSA, compared with primary carcinomas of the prostate gland.

Materials and methods. A retrospective analysis of clinical data, histological and immunohistochemical characteristics of 21 observations of biopsy material from patients with primary carcinoma of the prostate gland (group 1, men aged 56 to 82 years, average 66.00 ± 7.76 ; median 65) and 10 patients with bone carcinoma metastases without primary localization and increased serum marker PSA (group 2, men aged 43 to 57 years, mean 50.00 ± 9.89 ; median 46.5) on the basis of the morphological department of diagnostic center "Pharmacy of Medical Academy" for the period 2015–2017.

Results. Morphological, morphometric and immunohistochemical changes of carcinomas of unknown primary site in men with metastatic bone lesions and increased serum marker PSA associated with the acquisition of more aggressive properties were identified in comparison with the primary carcinomas of the prostate gland, which tend to local distribution. There were prevalence of poorly differentiated histological forms of metastatic adenocarcinomas, an objective reduction in the area and perimeter of nuclei ($P = 0.00002$, $P < 0.0001$, respectively), possible loss of immunohistochemical markers AMACR (p504s) and AR (androgen receptors) specific for acinar prostate carcinomas ($P = 0.008$).

Conclusion. The use of minimal primary immunohistochemical panel from cytokeratin, Pan AE1/AE3 (+)/Vimentin(-)/CD45(-)/S100(-) and secondary – cytokeratin 8(+)/PSA(+)/AMACR (p504s)(+) panels /AR(+/-) will allow to prove the conformity of the carcinoma phenotype with unknown primary site in men with metastatic bone lesions and an increase in the PSA serological marker to the form of disseminated prostate carcinoma with justification for the use of appropriate therapy in cases of non-informative prostate biopsy.

За даними фахової літератури, метастази пухлин невідомої первинної походження виникають у 3–4 % пацієнтів з онкологічними захворюваннями, і 10–15 % із них мають ураження скелета. Кістки є третім найбільш поширеним місцем метастатичного раку невідомої первинної локалізації (РНПЛ) після лімфатичних вузлів і легенів. Зазвичай аденокарцинома є основним гістологічним типом, що становить 70 % усіх випадків, недиференційована карцинома становить 15 %, а колоректальний фенотип – до 10 % [2]. Біологія РНПЛ погано зрозуміла, його виникнення пов'язане з коротким анамнезом симптомів та ознак, має раннє поширення зі здебільшого агресивним перебігом (залучені три і більше органів) і часто має непередбачувані метастатичні закономірності [1–3].

Непередбачуваний метастатичний перебіг належить до відмінностей у частоті метастатичних ділянок між відомими та невідомими первинними карциномами, наприклад, рак підшлункової залози, котрий має

перебіг як РНПЛ, дає вчетверо більше метастазування в кістки та на 30 % більше метастазів у легені порівняно з відомим первинним раком підшлункової залози. З 2003 р. розрізняють дві групи РНПЛ: сприятливі (20 %) і несприятливі (80 %) фенотипи. Сприятливими є ті суб'єкти, які реагують на місцеві та/або системні процедури та мають більші відсотки виживання. До таких належать і чоловіки з метастазами аденокарциноми в кістки та підвищенням сироваткового маркера PSA без відомої первинної локалізації пухлини, фенотип яких вказує на можливий первинний рак передміурної залози [5,6].

Рівень сироваткового простат-специфічного антигена (PSA) широко використовується в онкологічній практиці для скринінгу раку простати. У випадках злякості новоутворення невідомої походження чоловіків із метастазами в кістках саме рівень сироваткового PSA може стати вирішальним для лікування [1–5]. У фаховій літературі описані карциноми з мета-

стазами в кістках і підвищенням простат-специфічного антигена, що були двічі спростовані біопсією простати, але мали позитивну динаміку під час антиандрогенної терапії (bicalutamide) в поєднанні з хіміотерапією (zoledronic acid) [1,5–7]. Саме завдяки можливості підвищити рівень виживаності пацієнтів із таким фенотипом раку невідомої первинної локалізації останній належить до сприятливого за прогнозом варіанту перебігу дисемінованих метастатичних карцином [8,9].

Мета роботи

Для вдосконалення діагностичних алгоритмів дослідити комплекс морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних характеристик метастатичних вогнищ у кістках, які представлені аденокарциномами невідомої первинної локалізації, в чоловіків із підвищенням серологічного маркера PSA порівняно з первинними карциномами передміхурової залози.

Матеріали і методи дослідження

Виконали ретроспективний аналіз клінічних даних, гістологічних та імуногістологічних характеристик 21 спостереження післяопераційного матеріалу пацієнтів із первинною пухлиною – карциною передміхурової залози (група 1, чоловіки віком від 56 до 82 років, середнє – 66,00 ± 7,76; медіана – 65); та біопсійного матеріалу 10 пацієнтів із метастазами аденокарциноми в кістки без первинної локалізації та підвищенням сироваткового маркера PSA (група 2, чоловіки віком від 43 до 57 років, середнє – 50,00 ± 9,89; медіана – 46,5) на базі морфологічного відділу діагностичного центру «Аптеки медичної академії» за період 2015–2017 рр.

Морфометричний метод. Камерою для мікроскопа Zeiss Primo Star – AxioCam ERC 5s з ліцензованим програмним забезпеченням ZEN 2 blue edition інформативні поля зору зафіксовані в форматі .jpg та оброблені в програмі ImageJ з визначенням периметра, площі та круглості ядер за методикою, що описана попередніх публікаціях [10,11]. Показники розмірів площин, периметрів і коефіцієнта круглості клітин зазнавали статистичної обробки в програмах ImageJ і Microsoft Excel із розрахунком мінімального, максимального, медіани, середнього арифметичного (χ) та стандартного відхилення (SD).

Імуногістохімічний метод. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) виконали за протоколами компанії ThermoScientific (TS) (США). У зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Характеристики моноклональних антитіл наведені в таблиці 1.

Статистичний аналіз виконали у програмі R version 3.4.1 (2017-06-30) – «Single Candle» Copyright (C) 2017; The R Foundation for Statistical Computing Platform: x86_64-w64-mingw32/x64 (64-bit). Оскільки тест Шапіро–Вілкі на нормальність розподілу для показника «площа» показав $W1 = 0,9103$, $p1 = 0,1851$; $W2 = 0,8966$, $p2 = 0,0356$, значення p для групи 2 менше ніж критичний 0,05, розподіл відрізняється від

Таблиця 1. Моноклональні антитіла первинної та вторинної імуногістохімічної панелі

Первинні антитіла	Клон (розведення)	Локалізація специфічної реакції
Cytokeratin, Pan	AE1/AE3(1:200)	Цитоплазма
Vimentin	V9 (1:250)	Цитоплазма
CD45	Ab-3 (1:200)	Мембрана
S100	Ab-1 (1:100)	Цитоплазма
PSA	EP1588Y(1:200)	Цитоплазма
CK 8/18	Ab-2(K8.8+DC10) (1:100)	Цитоплазма
CK7	OV-TL12/30 (RTU)	Цитоплазма
CK HMW	Ab-3 (34bE12) (1:50)	Цитоплазма
AR	RB-9030-PO (1:100)	Ядро
AMACR (p504s)	13H4 (1:100)	Мембрана

нормального, то для перевірки вірогідності різниці середніх значень використали критерій Манна–Уїтні; для показника «периметр» ($W1 = 0,9102$, $p1 = 0,1848$; $W2 = 0,9131$, $p2 = 0,0732$) розподіл не суттєво відрізняється від нормального; F-тест на рівність дисперсій ($F = 2,0325$, $p = 0,1616$), p для F-тесту більше ніж критичний рівень значущості 0,05, що свідчить про відсутність суттєвої різниці між дисперсіями двох наборів даних, тому для перевірки істотності різниці середніх значень використано t-критерій Стюдента; для показника «круглість ядер» ($W1 = 0,9115$, $p1 = 0,1921$; $W2 = 0,9602$, $p2 = 0,5485$) розподіл не суттєво відрізняється від нормального, F-тест на рівність дисперсій $F = 0,6352$, $p = 0,4243$, тому для перевірки вірогідності різниці середніх значень використали t-критерій Стюдента (табл. 2). Розподіл спостережень груп за напівкількісною шкалою експресії андрогенних рецепторів проведений точним тестом Фішера (табл. 3)

Результати

Аналіз гістологічних форм метастатичних карцином кісток із підвищенням сироваткового PSA показав перевагу аденокарцином (АК) низькодиференційованої будови на відміну від первинних карцином передміхурової залози, з них 12 (57,14 %) були ацинарними АК помірного ступеня диференціювання, 8 (38,09 %) – ацинарними низькодиференційованими АК, 1 (4,76 %) – недиференційованим раком. Показники морфометричного дослідження у програмі ImageJ продемонстрували значне зменшення площі та периметра ядер ($p < 0,05$), вірогідно пов'язані з втраченою диференціюванням зразками метастатичних АК і зміну показника «круглість ядер» із набуттям більшого поліморфізму та атипії ядер (табл. 2).

Усі відібрані спостереження первинних і метастатичних пухлин проаналізували за патернами гістологічної будови та відповідали «епітеліоїдній» морфології, фенотипу карциноми Cytokeratin, Pan AE1/AE3(+)/Vimentin(-)/CD45(-)/S100(-) первинної діагностичної ІГХ панелі антитіл. Імуногістохімічний профіль після другої панелі первинних пухлин передміхурової залози найбільш специфічними маркерами визначив цитокератин 8 (СК8), PSA, AMACR (p504s), AR (андрогенові рецептори), що в усіх спостереженнях хоча б частково були позитивними; але певну варіативність в експресії інших – СК20 (2 із 21 (9,52 %) мали позитивний статус,

Таблиця 2. Показники морфометричного дослідження спостережень метастатичних карцином кісток чоловіків із підвищенням сироваткового PSA та первинних аденокарцином передміхурової залози у програмі ImageJ, $\chi \pm SD$

Тип аденокарциноми	Середні показники		
	Площа (мкм ²) $\chi \pm SD$	Периметр (мкм) $\chi \pm SD$	Коефіцієнт «круглості» (параметр ImageJ) $\chi \pm SD$
Група 1 первинна АК передміхурової залози	49,803 ± 9,930	27,582 ± 2,970	0,767 ± 0,117
Група 2 метастатична АК з ураженням кісток і підвищенням сироваткового PSA	16,346 ± 3,432	16,005 ± 2,083	0,672 ± 0,147
Манна-Уїтні (W)	W = 260, p = 0,00002*	–	–
t-критерій Стюдента (t)	–	t = 13,129, p < 0,0001*	t = 1,9544, p = 0,0597*

$\chi \pm SD$: середнє значення ± стандартне відхилення, АК: аденокарцинома;
*: різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Таблиця 3. Розподіл спостережень метастатичних карцином кісток чоловіків із підвищенням сироваткового PSA та первинних аденокарцином передміхурової залози за напівкількісною шкалою експресії андрогенних рецепторів, p

Напівкількісна шкала визначення андрогенних рецепторів (AR)	Тип аденокарциноми		
	Первинна АК передміхурової залози	Метастатична АК з ураженням кісток і підвищенням сироваткового PSA	p*
AR(-)	0	3	p = 0,008
AR(+)	5	5	
AR(2+)	12	2	
AR(3+)	4	0	
Всього	21	10	

АК: аденокарцинома; *: рівень значущості за точним тестом Фішера $p < 0,05$.

що відповідало 2 низькодиференційованим ацинарним АК) і СК7 (3 із 21 (14,28 %) мали позитивний статус, що відповідало 1 недиференційованому раку, 2 низькодиференційованим ацинарним АК, один із яких експресував також цитокератини плоских епітеліїв СКНМВ+, що в інших спостереженнях первинних карцином передміхурової залози були негативними разом із базальноклітинним маркером р63).

У групі з метастатичними АК маркери цитокератин 8 (СК8) і PSA були позитивними в усіх випадках, але частково позитивними на АМАСР (p504s) виявились 2 спостереження, третина (3 із 10) набула негативного статусу за андрогенними рецепторами (AR-), що, можливо, пов'язано з втратою диференціації або складністю отримання репрезентативного матеріалу з метастазів кісток. У зв'язку з нерівномірною експресією андрогенних рецепторів в обох підгрупах порівняли сукупності за якісними ознаками (гормональним статусом) точним тестом Фішера (табл. 3). Виявили вірогідну різницю розподілу випадків у групах дослідження ($p < 0,05$).

Обговорення

Рак передміхурової залози (РП) – найпоширеніша злоякісна пухлина в західних чоловіків. Метастатична дисемінація може проявлятися різними способа-

ми, як правило, РП поширюється на регіональні або віддалені лімфатичні вузли та кістки [1–4]. У фаховій літературі описані приклади метастазування РП у кістки навіть без виявлення первинної пухлини, що з погляду діагностики раку невідомого походження потребує клінічної та морфологічної диференційної діагностики. Hiromichi Iwamura et al. (2014) акцентують увагу на проблемі подвійної негативної біопсії простати в пацієнта з метастазами в кістках і високим рівнем сироваткового простатичного антигена (PSA), орієнтуючись на який, вони превентивно почали терапію депривації андрогенів та хіміотерапію і отримали регрес клінічних симптомів [1]. Подібні відомості дають інші дослідники [4,7,8]. Отже, автори доводять, що сироватковий простатичний антиген у випадках ізольованих метастазів РП набуває не прогностичне, а диференціально-діагностичне значення. Але дослідження Ganeshan Dh. et al. (2016) 101 випадку РП із метастазами в кістки (n = 83) та без (n = 18) продемонстрували, що 23 пацієнти із 83 з метастазами в кістках мали рівень сироваткового PSA в межах норми, що спростовує його діагностичне значення [6].

У нашому дослідженні крім підвищення сироваткового простатичного антигена враховували імуногістохімічний профіль метастазів РП у кістки, що передбачав як маркери виключення Vimentin (мезенхімальні пухлини), S100 (меланома), CD45 (лімфопрولیферативні стани), СК7 і СК НМВ (карциноми інших локалізацій), так і маркери підтвердження епітеліального походження метастазу Cytokeratin, Pan поряд з органоспецифічними – PSA, СК 8/18, AR, АМАСР (p504s). Такий широкий спектр діагностичних маркерів для метастазів РП без первинної локалізації показав себе необхідним через втрату диференціювання і був підтверджений роботами інших дослідників. Наприклад, E. A. Szwed et al. (2015) показали 3 випадки вторинних метастатичних пухлин у кістках на тлі хіміотерапевтичного лікування первинного ПР, що без імуногістохімічного дослідження розцінені як його метастази [3]. Piccioli A. et al. (2015), розглядаючи спектр карцином без первинної локалізації, підкреслюють діагностичну важливість цитокератинів (Cytokeratin, Pan, СК7, СК8/18, СК19, СК НМВ та СК20) для верифікації джерела походження метастатичної карциноми [2]. У нашому дослідженні виявили неспецифічну для РП експресію СК7, СК20, СК НМВ в окремих низькодиференційованих метастазах кісток, що дало можливість враховувати це у практичній роботі та звертати більшу увагу на позитивність органоспецифічних – PSA, СК 8/18, AR, АМАСР (p504s), та їхнє співвідношення в сумнівних випадках.

Треба наголосити, що така нечітка позиція щодо експресії цитокератинів або органоспецифічних андрогенних рецепторів метастазами РП зумовлює пошук нових діагностичних критеріїв. Нещодавно здійснили дослідження та встановили низку додаткових біомаркерів для РП. Так, Li D. et al. (2018), які досліджували алкалінову фосфатазу (serum alkaline phosphatase – ALP), свідчать про її великий потенціал у прогнозі РП. З їхньої роботи видно, що рівень ALP у сироватці крові – широко використовуваний показник

для захворювань печінки, ураження кісток та ефектів лікування [9].

Завдання покращити критерії верифікації метастазів РП у кістки з погляду діагностики раків без первинної локалізації в нашому дослідженні вирішено шляхом морфометричного дослідження пухлинних клітин на предмет розмірів площі, периметра та круглості ядер у програмі ImageJ. Це дало змогу за наявності подібних імуногістохімічних фенотипів метастатичних і первинних РП об'єктивно продемонструвати зменшення ядер клітин метастатичних РП до розмірів лімфопрліферативних захворювань, що часто призводить до діагностичних помилок без використання ІГХ і відповідного анамнезу при рутинному морфологічному забарвленні гематоксиліном-еозинном. ImageJ як програма вільного доступу для аналізу цифрових зображень має безліч переваг і використовується в багатьох сучасних дослідженнях для вимірювання морфологічних об'єктів або навіть будовання 3D моделей [10,11], але щодо порівняння розмірів ядер метастатичних і первинних карцином простати використана вперше.

Висновки

1. У діагностиці карцином невідомої первинної локалізації в чоловіків із метастатичним ураженням кісток і підвищенням серологічного маркера PSA треба враховувати морфологічні, морфометричні та імуногістохімічні зміни, що пов'язані з набуттям агресивніших метастатичних властивостей порівняно з первинними карциномами передміхурової залози, що мають тенденцію до локального поширення, як-от переважання низькодиференційованих гістологічних форм метастатичних аденокарцином, об'єктивне зменшення площі та периметра ядер ($p = 0,00002$, $p < 0,0001$ відповідно), можлива втрата специфічних для ацинарних карцином передміхурової залози імуногістохімічних маркерів AMACR (p504s) та AR (андрогенові рецептори) ($p = 0,008$).

2. Використання мінімальних первинної (Cytokeratin, Pan AE1/AE3(+)/Vimentin(-)/CD45(-)/S100(-)) та вторинної (цитокератин 8(+)/PSA(+)/AMACR (p504s)(+)/AR (+/-)) імуногістохімічних панелей дасть змогу довести відповідність фенотипу карциноми невідомої первинної локалізації в чоловіків із метастатичним ураженням кісток і підвищенням серологічного маркера PSA формі дисемінованої карциноми передміхурової залози з обґрунтуванням застосування відповідної терапії у випадках неінформативної біопсії простати.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні клініко-морфологічних та імуногістохімічних прогностичних факторів різних фенотипів раків без встановленої первинної локалізації.

Фінансування

Дослідження виконане в рамках НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Розробка діагностичних та прогностичних критеріїв новоутворень різних локалізацій з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу» № держреєстрації 0116U002827 (2016–2018).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 18.10.2018

Після доопрацювання / Revised: 08.02.2019

Прийнято до друку / Accepted: 14.02.2019

Відомості про авторів:

Пославська О. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Шпонька І. С., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Гриценко П. О., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Петрова М. Ю., студентка, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторах:

Пославская А. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Шпонька И. С., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Гриценко П. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Петрова М. Ю., студентка ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепро.

Information about authors:

Poslavskaya O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Shponka I. S., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Hrytsenko P. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Petrova M. Yu., Student, State Establishment

"Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Список літератури

- [1] A case of metastatic cancer with markedly elevated PSA level that was not detected by repeat prostate biopsy / H. Iwamura, S. Hatakeyama, Y. Tanaka, et al. // BMC Res Notes. – 2014. – Vol. 7. – P. 64.
- [2] Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management / A. Piccioli, G. Maccauro, M.S. Spinelli, et al. // J Orthopaed Traumatol. – 2015. – Vol. 16. – Issue 2. – P. 81–86.
- [3] New primary malignancy masquerading as metastatic prostate adenocarcinoma / E.A. Szwed, S. Silesoraitis, Th.-C. Nguyen, et al. // Oncological Medicine. – 2015. – Vol. 2015. – P. 358572.
- [4] Bone metastasis in prostate cancer: Molecular and cellular mechanisms (Review) / L. Ye, H.G. Kynaston, W.G. Jiang // International journal of molecular medicine. – 2007. – Vol. 20. – Issue 1. – P. 103–111.
- [5] Moul J.W. Hormone naive prostate cancer: predicting and maximizing response intervals / J.W. Moul // Asian Journal of Andrology. – 2015. – Vol. 17. – Issue 6. – P. 929–935.
- [6] Pattern and distribution of distant metastases in anaplastic prostate carcinoma: a single-institute experience with 101 patients / Dh. Ganeshan, A.M. Aparicio, A. Morani, V. Kundra // AJR Am J Roentgenol. – 2017. – Vol. 209. – Issue 6. – P. 327–332.
- [7] Prognostic factors for hormone sensitive metastatic prostate cancer: impact of disease volume / A.M. Alhanafy, F. Zanaty, R. Ibrahim, S. Omar // Asian Pac J Cancer Prev. – 2018. – Vol. 19. – Issue 4. – P. 1113–1118.

- [8] Body J.-J. Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome / J.-J. Body, S. Casimiro, L. Costa // *Nat. Rev. Urol.* – 2015. – Vol. 12. – Issue 6. – P. 340–356.
- [9] Prognostic value of serum alkaline phosphatase in the survival of prostate cancer: evidence from a meta-analysis / D. Li, H. Lv, X. Hao, et al. // *Cancer Management and Research.* – 2018. – Vol. 10. – P. 3125–3139.
- [10] Пославська О.В. Визначення лінійних розмірів та площ окремих морфологічних об'єктів на мікрофотографіях за допомогою програми ImageJ / О.В. Пославська // *Морфологія.* – 2016. – Т. 10. – №3. – С. 377–381.
- [11] Морфометричний аналіз панцитокератин-негативних непластичних ушкоджень лімфатичних вузлів шиї / О.В. Пославська, І.С. Шпонька, П.О. Гриценко, О.А. Алексеєнко // *Медичні перспективи.* – 2018. – Т. 23. – №1. – С. 30–37.

References

- [1] Iwamura, H., Hatakeyama, S., Tanaka, Y., Tanaka, T., Tokui, N., Yamamoto, H., et al. (2014) A case of metastatic cancer with markedly elevated PSA level that was not detected by repeat prostate biopsy. *BMC Res Notes*, 7, 64. doi: 10.1186/1756-0500-7-64
- [2] Piccioli, A., Maccauro, G., Spinelli, M. S., Biagini, R., & Rossi, B. (2015) Bone metastases of unknown origin: epidemiology and principles of management. *J Orthopaed Traumatol*, 16(2), 81–86. doi: 10.1007/s10195-015-0344-0
- [3] Szwed, E. A., Sliesoraitis, S., Nguyen, Th-C., Nguyen, M-N., Moreb, J. S., Zlotecki, R. A., et al. (2015) New Primary Malignancy Masquerading as Metastatic Prostate Adenocarcinoma. *Oncological Medicine*, 2015, 358572. doi: 10.1155/2015/358572
- [4] Ye, L., Kynaston, H. G., & Jiang, W. G. (2007) Bone metastasis in prostate cancer: Molecular and cellular mechanisms (Review). *International journal of molecular medicine*, 20(1), 103–111. doi: 10.3892/ijmm.20.1.103
- [5] Moul, J. W. (2015) Hormone naïve prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. *Asian Journal of Andrology*, 17(6), 929–35. doi: 10.4103/1008-682X.152821
- [6] Ganeshan, Dh., Aparicio, A. M., Morani, A., & Kundra, V. (2017) Pattern and distribution of distant metastases in anaplastic prostate carcinoma: a single-institute experience with 101 patients. *AJR Am J Roentgenol*, 209(2), 327–332. doi: 10.2214/AJR.16.17214
- [7] Alhanafy, A. M., Zanaty, F., Ibrahim, R., & Omar, S. (2018) Prognostic factors for hormone sensitive metastatic prostate cancer: impact of disease volume. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 19(4), 1113–1118. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.4.1113
- [8] Body, J.-J., Casimiro, S., & Costa, L. (2015) Targeting bone metastases in prostate cancer: improving clinical outcome. *Nat. Rev. Urol.* 12(6), 340–356. doi: 10.1038/nrurol.2015.90
- [9] Li, D., Lv, H., Hao, X., Hu, B., & Song, Y. (2018) Prognostic value of serum alkaline phosphatase in the survival of prostate cancer: evidence from a meta-analysis. *Cancer Management and Research*, 10, 3125–3139. doi: 10.2147/CMAR.S174237
- [10] Poslavskaya, O. V. (2016) Vyznachennia liniinykh rozmiriv ta ploshch okremykh morfolohichnykh ob'ektiv na mikrofotohrafiiakh za dopomohoiu prohramy ImageJ [Determination of linear dimensions and square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. *Morphologia*. 10(3), 377-81. [in Ukrainian].
- [11] Poslavska, O. V., Shponka, I. S., Hritsenko, P. A., & Alekseenko, O. A. (2016) Morfometrychnyi analiz pantsytokeratyn-nehatyvnykh neplastychnykh ushkodzen limfatychnykh vuzliv shyi [Morphometric analysis of "pancitokeratin-positive" neoplastic lesions of the lymph nodes of the neck]. *Medychni perspektyvy*, 23(1), 30–37. [in Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1237.2017.3.118730