

# Роль новітніх біомаркерів, третинного показника Глісона та коморбідного статусу в покращенні визначення гормонально-нелікованого неметастатичного раку передміхурової залози високого ризику

**С.В. Головка**

Національний військовий медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь», м. Київ

Метою дослідження було підтвердження додаткових критеріїв, які не включають показники стандартної класифікації Tumor-Node-Metastasis (TNM), простато-специфічний антиген (PSA) та стандартні показники Глісона, для покращення стратифікації неметастатичного раку передміхурової залози (РПЗ) високого ризику.

Проведено детальний аналіз літератури з використанням даних PubMed, що надало додаткові підходи до стандартної класифікації. Лікування РПЗ слід проводити на підставі стратифікації факторів ризику, що забезпечить відповідність терапії ступеня агресивності хвороби.

У ході дослідження було зроблено наступні висновки:

1. Виявлення новітніх біомаркерів сприяє більш ретельному вивченню характеристик РПЗ. Зазначені показники забезпечують більший потенціал як в діагностичному, так і в прогностичному плані.
2. Варіанти лікування чоловіків з високим ризиком простат-канцернеспецифічної смерті (тобто хворих з індексом Чарльсона >3) повинні враховувати високий рівень конкуруючої летальності.
3. Усередині когорти високого ризику саме хворі з множинними факторами ризику представляють групу з найгіршим прогнозом простат-канцернеспецифічної смертності.
4. Сучасні підходи до визначення неметастатичного РПЗ високого ризику сприяють більш точному прогнозуванню канцер-специфічної виживаності (КСВ).

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, рак передміхурової залози високого ризику, стратифікація ризику.

## The role of the latest biomarkers, the Gleason tertiary index, and comorbid status in improving the detection of high-risk hormone-untreated non-metastatic prostate cancer

**S. V. Golovko**

The objective of the study was to confirm additional criteria that do not include indicators of the standard classification of Tumor-Node-Metastasis (TNM), prostate-specific antigen (PSA) and standard Gleason indicators to improve the stratification of high-risk non-metastatic prostate cancer (RP).

A detailed analysis of the literature was performed using PubMed data, which provided additional approaches to the standard classification.

Treatment of prostate cancer should be based on the stratification of risk factors, which will ensure that the therapy corresponds to the degree of aggressiveness of the disease.

The study made the following conclusions:

1. Identification of the latest biomarkers contributes to a more thorough study of the characteristics of RP. These indicators provide greater potential both in diagnostic and prognostic terms.
2. treatment Options for men at high risk of prostate-cancer-specific death (i.e. patients with a Charleson index >3) should take into account the high level of competing lethality.
3. Within the high-risk cohort, patients with multiple risk factors represent the group with the worst prognosis for prostate-specific mortality.
4. Modern approaches to the definition of high-risk non-metastatic breast cancer contribute to a more accurate prediction of cancer-specific survival (CSR).

**Keyword:** prostate cancer, high-risk prostate cancer, risk stratification.

## Роль новейших биомаркеров, третичного показателя Глисона и коморбидного статуса в улучшении определения гормонально-нелеченного неметастатического рака предстательной железы высокого риска

**С.В. Головка**

Целью исследования было подтверждение дополнительных критериев, не включающих показатели стандартной классификации Tumor-Node-Metastasis (TNM), простато-специфический антиген (PSA) и стандартные показатели Глисона, для улучшения стратификации неметастатического рака предстательной железы (РПЖ) высокого риска.

Проведен детальный анализ литературы с использованием данных PubMed, которое предоставило дополнительные подходы к стандартной классификации.

Лечение РПЖ следует проводить на основании стратификации факторов риска, что обеспечит соответствие терапии степени агрессивности болезни.

В ходе исследования были сделаны следующие выводы:

1. Выявление новейших биомаркеров способствует более тщательному изучению характеристик РПЖ. Указанные показатели обеспечивают больший потенциал как в диагностическом, так и в прогностическом плане.

2. Варианты лечения мужчин с высоким риском простат-канцернеспецифической смерти (то есть больных с индексом Чарльсона >3) должны учитывать высокий уровень конкурирующей летальности.
3. Внутри когорты высокого риска именно больные с множественными факторами риска представляют группу с наихудшим прогнозом простат-канцернеспецифической смертности.
4. Современные подходы к определению неметастатического РПЖ высокого риска способствуют более точному прогнозированию канцер-специфической выживаемости (КСО).

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, рак предстательной железы высокого риска, стратификация риска.

### Визначення раку передміхурової залози високого ризику

У Сполучених Штатах Америки щорічно діагностують орієнтовно 238 тис. хворих на рак передміхурової залози (РПЗ), з яких близько 29 тис. чоловіків помирають від цієї хвороби [1]. Враховуючи, що РПЗ є гетерогенним захворюванням, важливо визначати вплив основних неметастатичних патологічних станів, які призводять до летальності [10]. Першою спробою стратифікувати локалізований РПЗ стала класифікація Д'Аміко, в якій до клінічної стадії пухлини додавали біологічні (рівень PSA) та патоморфологічні (індекс Глісона) фактори [2]. Результати дослідження Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG)-4, яке включало усі категорії за Д'Аміко, порівняло результати радикальної простатектомії (РП) з обережним очікуванням та навело на думку, що один із п'яти пацієнтів з локалізованим РПЗ врешті-решт помре від онкологічної патології [3].

Певні труднощі виникають під час оцінювання так званих захворювань високого ризику, де існують розбіжності між анатомічними особливостями та патоморфологічними/біологічними параметрами, у результаті чого виникають похибки у класифікації між локалізованим та місцево-поширеним раком, що ускладнює прогнозування захворювання. Пацієнти з РПЗ високого ризику входять до гетерогенних груп, що включають як пацієнтів з високою Т-стадією, так і з низькою Т-стадією, кожна з яких може мати різні додаткові показники, високий рівень простато-специфічного антигену (ПСА) чи індекс Глісона.

Розбіжності у пацієнтів з негативними прогнозами від тих, у кого позитивні прогнози, є проблемою для лікарів, особливо стосовно визначення ризику, що може відрізнятись серед фахівців. Наприклад, для того, щоб вирішити, яким пацієнтам показане оперативне втручання, включаючи нервозбергальну методику, хірурги найбільш часто оцінюють ризик позитивного краю або екстракапсулярної інвазії [5].

Для радіаційних онкологів проблема полягає у використанні, виді та тривалості гормонотерапії, тому що подальше поширення локорегіонального захворювання може бути попереджене відповідною променевою терапією [6]. Хірурги та радіаційні онкологи оцінюють ризик ураження лімфатичних вузлів і PSA-рецидив для того, щоб визначити можливість застосування хірургічного лікування або променевої терапії та об'єктивувати застосування ад'ювантної променевої терапії та/або андрогендеприваційної терапії (АДТ) [7].

Проте екстракапсулярна інвазія та позитивний край – недостатні дані для прогнозування біохімічного рецидиву, біохімічний рецидив також не є достатнім предиктором для загальної виживаності [12]. Тому відносний ризик ракової летальності порівняно з летальністю від інших причин та співвідношення ризику та користі від лікування порівняно з його токсичністю повинні визначати тактичні рішення. Наприклад, якщо тактичні рішення обумовлені покращенням виживаності без PSA-прогресування, то всі чоловіки з екстракапсулярною інвазією, позитивним хірургічним краєм або інвазією сім'яних міхурців після проведення РП повинні отримувати ад'ювантну променевою терапію (ПТ). Однак тактичні рішення наразі менш зрозумілі, якщо мова йде про зниження ризику загальної летальності [4]. Крім того, коли

оцінюють ризик летальності, специфічна летальність від раку повинна бути віддиференційована від загальної летальності. Цікаво, що найчастіше сучасний ризик стратифікації відносився виключно до показників пухлини і значно менше враховує характеристики пацієнтів, таких, наприклад, як індекс коморбідності.

Покращення врахування характеристик пацієнтів у групі високого ризику РПЗ (наприклад, з високим ризиком простат-канцернеспецифічної виживаності) може дозволити фахівцям вибрати більш активну стратегію, якій відповідає більш інтенсивне лікування хвороби з агресивним перебігом та несприятливим прогнозом. P.J. Bastian та співавтори нещодавно оприлюднили варіанти лікування пацієнтів з високим ризиком РПЗ. Визнаючи відсутність рандомізованих контрольованих досліджень з порівнянням різних методів лікування, автори рекомендують застосовувати мультимодальні підходи у більшості випадків РПЗ високого ризику [8].

Ураховуючи варіативність визначення РПЗ високого ризику, що застосовують в рекомендаціях і клінічних дослідженнях, більш точно визначення зазначеної патології спроможне покращити лікування пацієнтів шляхом більш активного впровадження мультидисциплінарних та мультимодальних підходів у курації хворих [9]. Це також допоможе привести у відповідність групу з високим ризиком РПЗ у клінічних дослідженнях, що дозволить краще та глибше проводити порівняння у рандомізованих дослідженнях.

**Мета дослідження:** аналіз існуючих обмежень щодо визначення РПЗ високого ризику та обговорення можливості застосування додаткових показників (новітніх біомаркерів, третичного показника Глісона та індексу коморбідності), що могли би покращити сучасну класифікацію.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено детальне вивчення літератури з використанням джерел PubMed, що були опубліковані в період з січня 2009 по грудень 2018 року. Використовували наступні ключові слова: «рак передміхурової залози високого ризику», «вік», «індекс коморбідності», «клінічна стадія», «керівництво», «мультимодальна терапія», «біопсія», «магнітно-резонансна томографія» (МРТ) та «біомаркери».

Статті були розподілені на ті, що досліджували безпосереднє визначення на базі традиційних критеріїв (рівень PSA, TNM-стадії, індекс Глісона) і ті, що застосовували додаткові «інноваційні» критерії, що могли б використовуватись для покращення виявлення ризику. Субстратифікацію РПЗ високого ризику досліджували сучасні фахівці, які використовували клінічні методи модифікованої Delphi panel до досягнення консенсусу у запропонованих визначеннях РПЗ високого ризику. Також для визначення критеріїв РПЗ високого ризику використовували клінічний case-based опитувач. Ця анкета стала доступною для європейських фахівців, які займаються лікуванням РПЗ, та учасників щорічного конгресу Європейської Асоціації Урології (EAU) у 2012 році.

### Біомаркери

Наразі проводяться дослідження щодо виявлення сучасних біомаркерів, які спроможні виявити додаткові характеристики РПЗ. Зазначені показники забезпечують більший

потенціал як у діагностичному, так і в прогностичному плані, хоча на сучасному етапі не встановлено клінічних показань до застосування більшості молекулярних прогностичних маркерів.

Ген раку простати 3 (PCA 3), як було доведено, корелює з гістопатологічними факторами, включаючи об'єм пухлини та позитивний хірургічний край [11]. Дані європейських клінічних досліджень наводять на думку, що PCA 3 може диференціювати клінічно незначущі пухлини ПЗ (що визначаються як клінічна стадія T1c, PSA-щільність <0,15 нг/мл, біопсійний індекс Глісона ≤6, відсоток позитивних біопатних стовпчиків (ВПБС) ≤33%) від клінічно значущих [12]. Бал PCA 3, що перевищує 50, вважається порогом щодо відношення хворих до групи високого ризику клінічно значущого РПЗ, яким показана подальша радикальна простатектомія [12]. Деякі інші дослідження не виявили кореляції між рівнем PCA 3 та клініко-патоморфологічними характеристиками РПЗ (клінічною стадією, біопсійним/операційним індексом Глісона, об'ємом пухлини та патоморфологічною стадією) [13, 14].

PTEN (фосфатазний та тензиновий гомолог хромосоми 10) ген є онкосупресором, що часто інактивується пухлиною простати. Більш низька PTEN-експресія була виявлена у хворих на місцево-поширений РПЗ порівняно з пацієнтами з ДППЗ або локалізованим РПЗ [15]. Виражене зниження PTEN-протеїну, яке було визначено імуногістохімічним методом та контролювалось у динаміці, достатньо часто корелювало з деякими патологічними станами, наприклад, з індексом Глісона та патологічною стадією [16].

Показник прогресії клітинного циклу (ССР) базується на аналізі рівня експресії 31 гена, що пов'язані з процесом ССР та мають доведену цінність у контролі лікування локалізованого РПЗ. Під час аналізу консервативного лікування двох груп хворих індекс ССР, як було доведено, виявився надійним та незалежним прогностичним маркером простат-канцерспецифічної летальності [17, 18]. Автори зазначають, що підвищення рівня ССР на 1 одиницю пов'язане з підвищенням ризику канцерспецифічної смертності у 2 рази [18].

У хворих на РПЗ була ідентифікована геномна перестройка, що включає ген з кодуванням ETS (E26-трансформуюча послідовність) з відповідними транскрипційними факторами. Дослідниками також була виявлена андроген-регульована трансмембранна протеаза, серин-2 (TMPRSS2) у комбінації з гомологічним онкогеном вірусу еритробласту ERG. Зазначений комбінований ген (fusion gen) виявлено у 40–70% хворих на РПЗ [19]. Однак спостерігається протилежність поглядів відносно прогностичної цінності комбінованого гена TNPSS2-ERG щодо клінічних виходів, а саме прогресії після РПЗ або простат-канцерспецифічної смертності [19–22].

### Третинний показник Глісона

Визначення третинного показника Глісона є важливим у випадках, коли його значення є більшим грейдом, ніж значення вторинного показника. R.V. Shah та співавтори [23] вивчали кореляцію післяопераційних результатів після виконання РП для груп хворих з біопсійними показниками Глісона 3+4 або 4+3 без третинного показника Глісона, що дорівнював 5 (1-а група) та показниками Глісона 3+4 або 4+3 з урахуванням третинного значення індексу Глісона, що дорівнював 5 (2-а група) та індексом Глісона 8–10 (3-я група). Автори зазначили, що післяопераційні результати хворих з біопсійним третинним показником 5 були подібними до післяопераційних результатів з біопсійним індексом Глісона 8–10.

A. Nanda та співавтори [24] проаналізували онкологічні результати 312 хворих на локалізований РПЗ та з індексом Глісона 7 з третинним грейдом 5,8 або 9–10, яким була виконана РП або ДПТ з проведенням АДТ або без андрогенної

депривації. З'ясувалось, що чоловіки з індексом Глісона 7 у поєднанні з критичним грейдом 5 мали подібний ризик PSA-рецидиву, що і хворі з індексом Глісона 9–10 (ВШ 1,08; 95% ДІ: 0,60–1,94; p=0,81). Хоча наведені дані мають попередній характер, вони наводять на думку, що третинний показник Глісона відіграє важливу роль в алгоритмі стратифікації ризику розвитку РПЗ та заслуговує подальшого вивчення.

### Сучасні пропозиції визначення місцево-поширеного (N0, M0) РПЗ високого ризику

Оскільки сьогодні з'явилися нові показники для ідентифікації РПЗ високого ризику, настала необхідність покращити критерії Д'-Аміко, включаючи додаткове застосування МРТ та новітні дані біопсії, які є надійними предикторами можливої прогресії раку високого ризику. Тому деякі автори запропонували вдосконалене визначення локалізованого та місцево-поширеного метастатичного РПЗ високого ризику, що базується на ризику канцерспецифічної смертності (таблиця) [25–30, 42–46]. Хоча наразі відсутні дані щодо виживаності, які свідчать про підвищений ризик простат-канцерспецифічної смертності у пацієнтів з МРТ-підтвердженою екстракапсулярною інвазією, зазначені МРТ-результати, як було доведено, є прогностичними факторами позитивного хірургічного краю, біохімічного рецидиву та/або системних метастазів [30, 46]. Інші зміни величини, що спроможні вказувати на наявність високого ризику (наприклад, біомаркери), можуть бути додані до визначення РПВР, оскільки останні практично пройшли відповідну валідацію та є комерційно досяжними.

Хворі, що належать до категорії високого ризику, будуть мати різний прогноз після лікування, що залежить від комплексу специфічних критеріїв. Ризик простат-канцерспецифічної смертності після РП, як було доведено, є різним (HR 3,2–10,4) та залежить від підходів до визначення раку високого ризику, при цьому підвищена летальність відзначена у хворих з рівнем PSA ≥15 нг/мл, cT2b або індексом Глісона 8–10 [29]. Крім того, зміни в градації індексу Глісона, що були прийняті у 2005 році Міжнародною Асоціацією уропатологів (ISUP) [31], рекомендують окремі випадки індексу Глісона 7 класифікувати як індекс Глісона 8. Але доведено, що хворі, які були переведені з групи проміжного ризику до групи високого ризику, мають кращі ймовірні результати, ніж пацієнти з первинним РПВР.

### Субстратифікація раку передміхурової залози високого ризику

Різні роботи досліджували вплив індивідуальних показників на прогноз після виконання РП або ПТ з АДП. Деякі дослідження виявили, що біопсійний індекс Глісона 8–10 є важливим предиктором серед критеріїв високого ризику щодо подальшого біохімічного рецидиву, розвитку метастазів або простат-специфічної смертності [26, 27, 32]. В іншому дослідженні у чоловіків з РПВР (585 хворих), що отримали високу дозу ПТ у комбінації з АДТ, група високого ризику несприятливого прогнозу зі стадією пухлини T1-T2, як було ідентифіковано, включала в себе хворих з індексом Глісона 8 та рівнем PSA >10 нг/мл або з індексом Глісона 9–10 та будь-яким рівнем PSA. Зазначена група хворих мала 10-річну простат-специфічну смертність на рівні 28,4% порівняно з частотою 7,5% та 20,6% у групі сприятливого прогнозу або зі стадією T3 відповідно [27]. У ретроспективному хірургічному дослідженні чоловіків з біопсійним індексом Глісона 8–10 (842 хворих) було виявлено, що більш високий ризик смертності після РП та гірший прогноз фіксували у групі з відповідною несприятливою патологією (індекс Глісона 8–10 та pT3b або N1) порівняно з групою, що мала сприятливі патологічні показники (Глісон <8 або pT2-pT3a) [32].

Європейська Асоціація урогенітальної радіології (ESUR), Міжнародна Асоціація урологічної патології (ISUP)

Критерії що пропонуються, для визначення простат-канцерспецифічної смертності	Канцерспецифічна виживаність	Хворі, що досліджувались	Коментар
Індекс Глісона $\geq 8$ та PSA $> 10$ нг/мл або індекс Глісона $\geq 9$ та будь-який рівень PSA [25]	5-річна: 87% 10-річна: 72%	Чоловіки з РПЗ високого ризику (індекс Глісона 8–10, або PSA $> 20$ нг/мл або Т3а), яким проведена ДПТ+АДТ (n=585)	–
Індекс Глісона $\geq 8$ з додатковими результатами біопсії, що підвищують високий ризик: 1. ВОП $\geq 25\%$ [43] 2. ВОП $\geq 25\%$ та індекс Глісона 8–10 [43]	5-річна: 92% 5-річна: 82%	Локалізований РПЗ, лікований ДПТ±АДТ (n=599)	Поріг 22,5% найбільш щільно пов'язаний з КСВ (дані виживаності показані виключно для ВОП-квартиля)
1. ВПБС $> 50\%$ та індекс Глісона 8–10 та/або PSA $\geq 220$ нг/мл (n=76) [42]	10-річна: 87%	сТ1с-Т3N0M0 РП, лікований ДПТ ± брахітерапія (n=1056)	–
МДПС 6,0–11,9 мм [44] МДПС $\geq 12$ мм [44]	5-річна: 92% 5-річна: 89%	Клінічно локалізований РПЗ, лікований хірургічно (радикальна простатектомія) (n=209)	МДПС $\geq 5$ мм пов'язане в усіх випадках неефективності системної терапії та/або смертності від РПЗ після радикальної простатектомії (дані виживаності показані виключно для МДПС $\geq 5$ мм)
сТ3, визначеного при дигітальному ректальному дослідженні [27]	5-річна: 96% 5-річна: 89%	Клінічно локалізований або місцево-поширений РПЗ (сТ1с-Т3N0M0), лікований РПЗ (n=6421)	–
Докази екстракапсулярної інвазії, що виявлена при МРТ, виконані на підставі рекомендацій ESUR [45]	–	–	Не отримано даних щодо виживаності. Виявлено, що екстракапсулярна інвазія є предиктором позитивного хірургічного краю, біохімічного рецидиву або системних метастазів [28, 46]

Примітки: ВОП – відсоток об'єму пухлини; МДПС – максимальна довжина пухлини в стовпчику; РП – радикальна простатектомія; РПЗ – рак передміхурової залози; МРТ – магнітно-резонансна томографія.

Наявність більш ніж одного несприятливого фактора ризику також впливає на результати післяопераційного лікування. У дослідженні, що включало аналіз лікування 1063 чоловіків, яким проведена РП або ПТ (із застосуванням або без додавання АДТ), наявність декількох несприятливих факторів ризику (рівень PSA  $> 10$  нг/мл, індекс Глісона  $\geq 7$ , стадія  $\geq 2b$  або передопераційний показник PSA-швидкості  $> 2,0$  нг/мл на рік) була статистично значуще пов'язана з простат-канцерспецифічною смертністю. Ризик простат-канцерспецифічної смертності підвищувався у 2, 5 та 14 разів у хворих з відповідною наявністю 2, 3 або 4 факторів ризику порівняно з чоловіками, що мали тільки один фактор ризику [25].

Зазначені дослідження наводять на думку, що показник індексу Глісона  $\geq 8$  є предиктором несприятливого результату після радикальної локальної терапії. Наприклад, пацієнти з РПЗ зі стадією T1-T2 мають підвищений ризик прогресії у випадку, якщо вони також мають значення індексу Глісона 8 у поєднанні з рівнем PSA  $> 10$  нг/мл або значення індексу Глісона 9 та будь-який рівень PSA. Ризик прогресії простат-канцерспецифічної смертності також підвищений у чоловіків з наявністю більш ніж одного несприятливого фактору ризику (див. таблицю).

Запропоновані визначення локалізованого та місцево-поширеного неметастатичного РПЗ високого ризику у по-

єднанні з наданням доказів канцер-специфічної виживаності (КСВ)

Лікування хворих з коморбідним станом помірного або важкого ступеня (показник Чарльсона  $> 3$ ) необхідно проводити з урахуванням суттєвого ризику простат-канцерспецифічної смертності є більш високим у хворих, які мали більше одного з наведених критеріїв порівняно з чоловіками, що мали тільки один критерій.

Субстратифікація РПВР (тобто ідентифікація хворих на РПЗ дуже високого ризику) може бути достатньо цікавою темою подальших досліджень. На сьогодні оцінювання прогностичного впливу комбінованих факторів, що наведені у таблиці, взаємодія показників коморбідності з аналізом подальшої смертності є ключовим напрямком досліджень. Сучасні дослідники вважають, що всі хворі з несприятливими факторами ризику (наприклад, сТ3 та/або індексом Глісона  $> 8$ ) повинні активно включатись до клінічних досліджень. Однак більшість авторів не вважають, що є конкретні рішення стосовно встановлення довільного порогу показників щодо уточненого прогнозування простат-канцерспецифічної смертності, яка могла б суттєво покращити прийняття клінічного рішення. Це пояснюється тим, що зазначений поріг залежить від багатьох факторів, а саме: тривалості лікуван-

ня, міграції стадії, типу лікування та ін. Крім того, прийняття рішення повинне, в деяких випадках, базуватись на дискусії між лікарем та хворим.

### Чи потрібно включати аналіз коморбідного статусу для визначення РПЗ високого ризику?

РПЗ високого ризику належить до РПЗ з високим ризиком біологічної та клінічної прогресії та високим ризиком простат-канцерспецифічної смертності. Тому критерії, що визначають РПВР, повинні брати до уваги відсутність або наявність супутньої патології. Варіанти лікування чоловіків з високим ризиком простат-канцерспецифічної смерті (тобто хворих з некоректованим за віком індексом Чарльсона >3) буде залежати від високої вірогідності конкуруючої летальності [28, 33]. Наприклад, хворому з індексом Глісона 8, рівнем PSA 20 нг/мл та з некоригованим за віком індексом Чарльсона 5 може бути запропонована з помірним ризиком тактика watchful waiting (активного спостереження) та скасування радикальних методів лікування.

Результати ретроспективного аналізу 1482 чоловіків з неметастатичним РПЗ продемонстрували збільшення ризику смерті у 8 разів від неметастатичних причин у хворих з некоригованим за віком індексом Чарльсона >3 порівняно з чоловіками з меншим індексом Чарльсона [28]. В окремому дослідженні 87 чоловіків, у яких зафіксовано ПСА-рецидив після ПТ, коморбідність помірного/тяжкого ступеня (що визначалась за Adult Comorbidity Evaluation-27) у поєднанні з індексом маси тіла  $\geq 27,4$  кг/м<sup>2</sup> та похилий вік під час підвищення ПСА-рецидиву були пов'язані з підвищеним ризиком простат-канцерспецифічної смертності [34]. Так само кількість факторів коморбідності корелювала з підвищеним ризиком простат-канцерспецифічної смертності у хворих на клінічно локалізований РПЗ, яким була виконана РП або ПТ (n=1974) [35]. Підвищення частоти простат-канцерспецифічної смертності також спостерігалось зі збільшенням віку хворих на неметастатичний РПЗ (n=419) за наявності трьох або більше коморбідних факторів [36].

Результати після РП порівняно з консервативним лікуванням, як також було доведено, змінювались залежно від віку. Так, у хворих віком понад 70 років відзначали статистично більшу канцерспецифічну смертність після виконання РП порівняно з чоловіками віком до 70 років [37]. У хворих віком понад 70 років була виявлена менша загальна виживаність та менший ризик простат-канцерспецифічної смертності після виконання РП [38].

Аналіз даних 13 805 чоловіків, які зареєстровані у базі Стратегічного урологічного дослідження раку простати (CaPSURE), довів, що зі збільшенням віку хворих статистично частіше підвищується питома вага раку високого ризику. Так, усього у 26% чоловіків віком  $\geq 75$  років діагностували РПЗ високого ризику (що визначали як показник CAPRA 6-10). Однак всередині зазначеної групи 60% хворих отримували АДТ у монорежимі і тільки 33% пацієнтам проведено локальне лікування. Це може пояснюватися змінами у підходах лікування РПВР за результатами досліджень SPCG-7 та PR07, що продемонстрували переваги АДТ плюс ПТ у хворих на РПЗ високого ризику [39, 40].

В іншому дослідженні виявлено, що вік не є незалежним предиктором канцер-специфічної виживаності у випадках, коли лікування проводиться у монорежимі, належному контролі результатів лікування і своєчасному контролі змін рівня ризику прогресії захворювання. Локальна терапія у чоловіків похилого віку з РПВР була пов'язана зі зменшенням летальності, хоча ці результати не були статистично достовірними щодо простат-канцерспецифічної смертності у хворих віком понад 75 років [41].

Отже, під час ухвалення рішення щодо вибору застосування найбільш раціонального методу лікування (радикальна простатектомія або уважне очікування) для конкретного хворого, важливо урахувати не лише показники пухлини. Хворі з помірно/тяжкою супутньою патологією (тобто індексом Чарльсона >3), найбільш вірогідно, помруть від причин, що не пов'язані з РПЗ. Тому для цих пацієнтам може бути ефективною така лікувальна стратегія, як уважне очікування з АДТ, що додають у випадках швидкого підвищення рівня ПСА або при розвитку клінічної або радіографічної прогресії РПЗ [34].

### ВИСНОВКИ

Лікування раку передміхурової залози (РПЗ) слід проводити на підставі стратифікації факторів ризику, що забезпечує відповідність терапії ступеня агресивності хвороби. Даний огляд аналізує сучасні зміни критеріїв РПЗ високого ризику в останніх керівництвах, клінічних дослідженнях та клінічній практиці. Сучасні автори пропонують удосконалені визначення неметастатичного РПЗ високого ризику та впровадження їх у клінічну практику.

Сьогодні розробляються додаткові предиктори різних видів прогресії захворювання, що потребують подальшої валідації. Усередині когорти високого ризику саме хворі з множинними факторами ризику представляють групу з найгіршим прогнозом простат-канцерспецифічної смертності.

### Сведения об авторе

Головко Сергей Викторович – Клиника урологии Национального военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь», 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 16; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: sgoluro@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013; 63: 11-30.
2. D'Amico AV, Whittington R, Malcom SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280: 969-74.
3. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filen F et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1144-54.
4. Thompson IM, Targen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-62.
5. Taverna G, Benecchi L, Grizzi F et al. Can a Gleason 6 or less microfocus of prostate cancer in one biopsy and prostate-specific antigen level <10ng/mL be defined as the archetype of low-risk prostate disease? *J Oncol* 2012;2012: 6451.
6. Roach M III, Waldman F, Pollack A. Predictive models in external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Cancer* 2009;115(13 Suppl): 3112-20.
7. Beauval JB, Ploussard G, Soulie M et al. Pathologic findings in radical prostatectomy specimens from patients eligible for active surveillance with highly selective criteria: a multicenter study. *Urology* 2012;80:656-60.
8. Bastian PJ, Boorjian SA, Bossi A et al. High-risk prostate cancer: from definition to contemporary management. *Eur Urol* 2012;61:1096-106.
9. Rosenthal SA, Sandler HM. Treatment strategies for high-risk locally advanced prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2010;7: 31-8
10. M.Mossanen, K.G.Nepple, R.L.Grubb 3rd et al. Heterogeneity in definitions of high-risk prostate cancer and varying on mortality rates after radical prostatectomy. *Eur Urol Oncol* 2018; 122: 143-148.

11. Durand X, Xylinas E, Radulascu C et al. The value of urinary prostate cancer gene (PCA 3) scores in predicting pathological features at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012; 110: 43-49.
12. Van Poppel H, Haese A, Graefen M et al. The relationship between Prostate Cancer gene 3 (PCA 3) and prostate cancer significance. *BJU Int* 2012; 109: 360-6.
13. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O et al. Predictive value of PCA 3 in urinary sediments in determining clinicopathological characteristics of prostate cancer. *Prostate* 2010; 70: 10-16.
14. Van Gils MP, Hessels D, Hulsbergen-Van de Kaa CA et al. Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA 3 urinary test results. *Prostate* 2008; 68: 1215-22.
15. Koksall IT, Dirice E, Yasar D et al. The assessment of PTEN tumor suppressor gene in combination with Gleason scoring and serum PSA to evaluate progression of prostate carcinoma. *Urol Oncol* 2004; 22: 307-12.
16. Lotan TL, Gurel B, Sutcliffe S et al. PTEN protein loss by immunostaining: validation and prognostic indicator for a high risk surgical cohort of prostate cancer patients. *Clin Cancer Res* 2001; 17: 6563-73.
17. Guzik J, Swanson GP, Fisher G et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Lancet Oncology* 2011; 12: 245-55.
18. Guzik J, Berney DM, Fisher G et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2012; 106: 1095-9.
19. Hoogland AM, Jenster G, van Weerden WM et al. ERG immunohistochemistry is not predictive for PSA recurrence, local recurrence or overall survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Mod Pathol* 2012; 25: 471-9.
20. Sreenath TL, Dobi A, Petrovich G, Srivastava S. Oncologic activation of ERG: a predominant mechanism in prostate cancer. *J Carcinog* 2012; 11: 37. Available at: [http://www.carcinogenesis.com/temp/JCarcinog10137-1432959\\_035849.pdf](http://www.carcinogenesis.com/temp/JCarcinog10137-1432959_035849.pdf). Accessed October 2013.
21. Nam RK, Sugar L, Yang W et al. Expression of the TMPRSS2:ERG fusion gene predicts cancer recurrence after surgery for localized prostate cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 1690-5.
22. Demichelis F, Fall K, Perner S et al. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* 2007; 26: 4596-9.
23. Shah RB, Daignault S, Kunju LP, Wood JDP, Wej JT. Significance of tertiary pattern 5 in prostate needle biopsies with Gleason score of 3+4 or 4+3 prostate cancer: pathologic correlation following radical prostatectomy. *Mod Pathol* 2009; 22 (Suppl.1): 193A (Abstract #873).
24. Nanda A, Chen MH, Renshaw AA, D'Amico AV. Gleason Pattern 5 prostate cancer: further stratification of patients with high-risk disease and implications for future randomized trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74: 1419-23.
25. Nguyen PL, Chen MH, Catalona WJ, Moul JW, Sun L, D'Amico AV. Predicting prostate cancer mortality among men with intermediate to high-risk disease and multiple unfavorable risk factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73: 659-64.
26. Loeb S, Schaeffer EM, Trock BJ, Epstein JI, Humphreys EB, Walsh PC. What are the outcomes of radical prostatectomy for high-risk prostate cancer? *Urology* 2010; 76: 710-4.
27. Tendulkar RD, Reddy CA, Stephens KL et al. Redefining high-risk prostate cancer based on distant metastases and mortality after high-dose radiotherapy with androgen deprivation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: 1397-404.
28. Daskivich TJ, Chamie K, Kwan L et al. Comorbidity and competing risks for mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2011; 117: 4642-50.
29. Yossepowitch O, Eggen SE, Serio AM et al. Secondary therapy, metastatic progression, and cancer-specific mortality in men with clinically high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy. *Eur Urol* 2008; 53: 950-9.
30. Muglia VF, Westphalen AC, Wang ZJ, Kurhanewicz J, Carrol PR, Coakley FV. Endorectal MRI of prostate cancer: incremental prognostic importance of gross locally advanced disease. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 197: 1369-74.
31. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostate Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-42.
32. Pierorazio PM, Ross AE, Lin BM et al. Preoperative characteristics of high-Gleason disease predictive of favourable pathological and clinical outcomes at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012; 110: 1122-8.
33. Charlson ME, Pompei P, Alex KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373-83.
34. Nguyen PL, Chen MH, Beard CJ et al. Comorbidity, body mass index, and age and the risk of nonprostate-cancer-specific mortality after a postradiation prostate-specific antigen recurrence. *Cancer* 2010; 116: 610-5.
35. Kutikov A, Cooperberg MR, Pacionek AT, Uzzo RG, Carroll PR, Boorjian SA. Evaluating prostate cancer mortality and competing risks of death in patients with localized prostate cancer using a comprehensive nomogram. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15: 374-9.
36. Daskivich TJ, Fan KH, Koyama T et al. Effect of age, tumor risk, and comorbidity on competing risks for survival in a u.s. Population-based cohort of men with prostate cancer. *Ann Intern Med* 2013; 158: 709-17.
37. Vickers A, Benette C, Steineck G et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012; 62: 204-9.
38. Hamstra DA, Bae K, Pilepich MV et al. Older age predicts decreased metastasis and prostate cancer-specific death for men treated with radiation therapy: meta-analysis of radiation therapy oncology group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 1293-301.
39. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer ( SPCG-7/SFUO-3): an open randomized phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301-8.
40. Warde P, Mason M, Ding K et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 2104-11.
41. Bechis SK, Carroll PR, Cooperberg MR. Impact of age at diagnosis on prostate cancer treatment and survival. *J Clin Oncol* 2011; 29: 235-41.
42. Huang J, Vicini FA, Williams SG et al. Percentage of positive biopsy cores: a better risk stratification model for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 83: 1141-8.
43. Yokomizo A, Murai M, Baba S et al. Percentage of positive biopsy cores, preoperative prostate-specific antigen (PSA) level, pT and Gleason score as prediction of PSA recurrence after radical prostatectomy: a multi-institutional outcome study in Japan. *BJU Int* 2006; 98: 549-53.
44. Hayashi N, Urashima M, Kuruma H et al. The maximum tumour length in biopsy cores as a predictor of outcome after radical prostatectomy. *BJU Int* 2008; 101: 175-80.
45. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al. A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 293-302.
46. Roethke MC, Lichy MP, Kniess M et al. Accuracy of preoperative endorectal MRI in predicting extracapsular extension and influence on neurovascular bundle sparing in radical prostatectomy. *World J Urol* 2013; 31: 1111-6.

Статья поступила в редакцию 15.04.2020