

Порівняльна характеристика факторів ризику біохімічного рецидиву у хворих на рак передміхурової залози після радикальної простатектомії

І. К. Холохаренко, Р. О. Данилець

ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ

Мета дослідження: аналіз динаміки змін рівня загального простатоспецифічного антигену (зПСА) в онкохворих у доопераційний період і визначення індексу здоров'я передміхурової залози (ІЗПЗ) безпосередньо на момент проведення радикальної простатектомії (РПЕ), а також виявлення залежності між виникненням біохімічного рецидиву (БХР) різного ступеня ризику та патоморфологічними ознаками розвитку злоякісних новоутворень, зокрема: Т-стадією, оцінкою за шкалою Глісона, категорією ISUP (International Society of Urologic Pathology), об'ємом пухлини, поширеністю канцерогенезу в організмі у чоловіків середнього й похилого віку, хворих на рак передміхурової залози (РПЗ).

Матеріали та методи. У дослідженні, що проводилося упродовж 2021–2024 рр., взяли участь 82 чоловіки віком від 54 до 79 років, у 52 з яких на основі специфічних клінічних ознак було спочатку діагностовано, а згодом гістологічно підтверджено РПЗ. Гістологічні мікропрепарати з біопсійного й операційного матеріалу фарбували гематоксиліном та еозином й визначали на них ступінь диференціації злоякісних пухлин, їхні розміри та поширеність. Клінічну й патологічну стадію визначали згідно з класифікацією TNM (Tumor Nodes Metastasis). Рівень зПСА та його ізоформ у сироватці крові визначали імуноферментним методом, а ІЗПЗ розраховували за стандартною формулою. Статистичну обробку результатів аналізу здійснювали методами Манна – Уїтні та Крускала – Уолліса з урахуванням поправки Бонферроні. Тривалість постопераційного періоду становила 36 міс.

Результати. Усі післяопераційні пацієнти були розподілені на три групи: 1-ша – без ознак БХР (33 особи), 2-га – з ознаками БХР (12 осіб), 3-тя – зі стійким підвищенням рівня зПСА після РПЕ (7 осіб). Серед пацієнтів із БХР у 6 осіб виявлено рецидив високого ступеня ризику, що зумовило швидкий розвиток у них ознак БХР протягом першого року після операції. Ці пацієнти характеризувалися вищим медіанним рівнем зПСА ($M = 21,4$ нг/мл) порівняно з пацієнтами без БХР ($M = 17,5$ нг/мл). ІЗПЗ у пацієнтів без БХР становив $M = 46,4$ у. о., тоді як у групі пацієнтів із БХР – $65,7$ у. о. У пацієнтів зі стійким підвищенням рівня зПСА після РПЕ виявлено ранні ознаки БХР та суттєве зростання рівня зПСА у період від 3 до 6 міс. після операції. Зазначена група демонструвала найвищі доопераційні середні значення зПСА та ІЗПЗ – $67,8$ нг/мл та $72,8$ у. о., відповідно.

Висновки. Встановлено прогностичну значущість рівня зПСА та ІЗПЗ щодо ймовірності виникнення БХР у хворих на РПЗ після РПЕ. Проведено стратифікацію хворих із БХР на підгрупи високого та низького ступеня ризику за допомогою показових супутніх ознак.

Ключові слова: біохімічний рецидив, рак передміхурової залози, індекс здоров'я передміхурової залози, ризику, прогнозування.

Comparative characterization of risk factors for biochemical recurrence in patients with prostate cancer after radical prostatectomy

I. K. Kholokharenko, R. O. Danylets

The objective: to analyze the dynamics of changes in total prostate-specific antigen (tPSA) in cancer patients in the preoperative period and define prostate health index (PHI) directly at the time of radical prostatectomy (RPE), as well as to find dependencies between emergence of biochemical recurrence (BCR) of different risk level and pathomorphological features of malignant tumor development, namely, T-stage, Gleason score, ISUP (International Society of Urologic Pathology) category, tumor volume, prevalence of carcinogenesis in the body in middle-aged and elderly men with prostate cancer (PCa).

Materials and methods. The investigation, which lasted from 2021 to 2024, included 82 men aged from 54 to 79 years, 52 of which were at first diagnosed through specific clinical features and then histologically confirmed for PCa. Histologic microsections from biopsy and surgical material were stained with hematoxylin and eosin, the degree of differentiation of malignant tumors, their size and prevalence being determined. The cellular and pathological stage was validated according to the TNM (Tumor Nodes Metastasis) classification. Determination of tPSA and its isoforms in the blood serum was performed by enzyme-linked immunosorbent assay, while the PHI was calculated according to the standard formula. The statistical processing of the analysis results was performed using the Mann–Whitney and Kruskal–Wallis tests, the Bonferroni correction being taken into account. The duration of the postoperative period was 36 months.

Results. Three groups of postoperative patients were identified: 1st Group – without BCR (33 patients), 2nd Group – with BCR (12 patients), and 3rd Group – with a steady increase in tPSA after RPE (7 patients). Among the patients with BCR, 6 patients had high-risk recurrence, which led to the rapid development of BCR symptoms within the first year after surgery.

Such patients were characterized by a higher tPSA level ($M = 21.4$ ng/mL) than those without BCR ($M = 17.5$ ng/mL). Patients without BCR had a value of PHI equal to 46.4 arbitrary units (a. u.), while patients with BCR had PHI median equal to 65.7 a. u. Patients with a steady increase in tPSA after RPE showed early BCR symptoms, and a significant increase in tPSA levels were detected in the period from 3 to 6 months after surgery. These patients also showed the highest preoperative means of tPSA and PHI values, 67.8 ng/mL and 72.8 a. u., respectively.

Conclusions. The existence of prognostic properties in tPSA and the PHI for predicting the possibility of BCR in patients with PCa after RPE was shown. The stratification of patients with BCR into high- and low-risk subgroups was performed using indicative concomitant features.

Keywords: biochemical recurrence, prostate cancer, prostate health index, risks, prognosis.

Рак передміхурової залози (РПЗ) становить суттєву загрозу для здоров'я чоловіків середнього та похилого віку, оскільки смертність від цієї хвороби посідає друге місце (після раку легень) у загальній структурі летальних наслідків, пов'язаних із розвитком злоякісних новоутворень різної локалізації [1].

РПЗ вважається високогетерогенною хворобою, що характеризується швидким прогресуванням і широким спектром патогенетичного різноманіття. Вважається, що спочатку виникає інтраепітеліальна неоплазія (ІН) передміхурової залози (ПЗ) високого ступеня (простатична ІН високого ступеня – high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN)), яка згодом трансформується в злоякісне новоутворення обмеженої локалізації. Частина цих неоплазій надалі може перетворитися в агресивні поширені пухлини з метастазами переважно в кістки таза [2].

Загальновідомо, що розвиток РПЗ значною мірою залежить від функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної осі та біохімічного перетворення тестостерону в дигідротестостерон. Саме тому андроген-деприваційна терапія (АДТ) стала широко застосовуватися в клінічній практиці для лікування РПЗ. Утім, останні дослідження довели, що АДТ є лише напівмірою, оскільки кастрацією вдається лише тимчасово загальмувати розвиток РПЗ та частково зменшити вираженість його симптомів. Це пояснюється тим, що в умовах андрогенного дефіциту досить швидко з'являються метастазуючі пухлини РПЗ, що виявляють підвищену резистентність до кастрації. Хоча наразі вже розроблено декілька простих підходів для подолання пухлинної кастраторезистентності, зокрема шляхом застосування антиандрогенів (доцетаксел, абіратерон, ензалутамід) – вважати проблему остаточно розв'язаною навряд можливо, оскільки ремісія досягається лише на короткий термін. У зв'язку з цим в останні роки суттєво зросла зацікавленість в альтернативних підходах до лікування РПЗ [3].

Діагностика первинних ознак РПЗ стає сигналом для встановлення активного нагляду за такими хворими, що дозволяє певний час амбулаторно спостерігати за розвитком так званих «мовчазних» або пухлин, що повільно прогресують. У разі їх трансформації у швидкопроліферуючі або агресивні форми, застосування таких радикальних лікувальних підходів, як рентгенотерапія (РТ) та радикальна простатектомія (РПЕ), стає очевидним. Однак передчасне проведення РПЕ або РТ не рекомендується, щоб уникнути небажаного пошкодження латентних ракових клітин і тим самим не спровокувати їх перетворення в агресивний стан [4, 5].

Клінічно встановлено, що, навіть після проведення РТ або РПЕ, може відбутися рецидив захворювання

у вигляді так званого біохімічного рецидиву (БХР), що проявляється підвищенням концентрації простатоспецифічного антигену (ПСА) в сироватці крові вище 2 нг/мл (максимально дозволеної межі) у рентгенопроміненних чоловіків та 0,2 нг/мл після РПЕ. Також встановлено, що протягом перших 10 років у цих двох категорій пацієнтів може відзначатися БХР у 40% та 30% випадків, відповідно [6].

Своєю чергою, БХР у 24–34% чоловіків із відповідними симптомами спричиняє рецидивування РПЗ та появу метастазів. Тому, на думку багатьох вчених, оптимальним підходом до лікування РПЗ може стати проведення попередньої стратифікації хворих на РПЗ на групи, що мають високий ризик БХР та онкохворих із низькою й середньою ймовірністю його виникнення. Відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology – EAU), Європейського товариства радіологів та онкологів (European Society for Radiotherapy and Oncology – ESTRO) і Міжнародного Товариства гериатричної онкології (International Society of Geriatric Oncology – SIOG), до групи низького ризику БХР належать пацієнти з ПСА < 10 нг/мл до операційного втручання, індексом Глісона (ІГ) < 7 та клінічною стадією пухлини при патоморфологічному дослідженні cT1c і cT2a, що характеризує її як локалізовану в межах однієї долі ПЗ. Водночас хворі на РПЗ із середньою ймовірністю виникнення БХР демонструють рівень ПСА в крові в межах 10–20 нг/мл, ІГ у біопсійному матеріалі ≥ 7 та, як правило, клінічну стадію пухлини – cT2c, що характеризується поширенням пухлини на всю ділянку ПЗ, але локалізується саме в цьому просторі [3].

Визначення ймовірності розвитку БХР після РПЕ низького та середнього ступеня ризику у хворих на РПЗ з локалізованими пухлинами здійснюється шляхом їх стратифікації з урахуванням клінічних характеристик пацієнтів та молекулярних особливостей біомаркерів, пов'язаних зі змінами експресії генів на рівнях транскрипції та трансляції загалом. Слід зазначити, що клінічні дані щодо стану хворих на РПЗ та характерні ознаки пухлин вже достатньо давно застосовуються лікарями для прогнозування ризику виникнення БХР. Так, на підставі визначення рівня ПСА в крові передопераційних хворих, ІГ та клінічної стадії пухлини поєднано з даними про підрахунок загального відсотка позитивних біопсій та вік пацієнтів у США (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско) розроблено тест-систему CAPRA для оцінки ризику виникнення БХР після РПЕ та РТ з бальною шкалою від 0 до 10. Відповідно до неї, кількість балів, що характеризувала кожного пацієнта, прямим чином корелювала

з ризиком виникнення БХР. Ця система базувалася на даних клінічного дослідження 1493 онкохворих, що проводилося в період 1992–2001 рр. За даними клінічної перевірки цієї тест-системи із застосуванням індексу узгодженості (С-індексу), збіг результатів відбувався з імовірністю 0,67–0,81. У зв'язку з цим тест-систему було удосконалено у 2011 р., вона отримала назву CAPRA-S. Слід зазначити, що свого часу саме CAPRA замінила тест-систему d'Amico (1998 р.), оскільки виявилася більш інформативною [7–9].

Відомо, що у 30% хворих на РПЗ після проведення РПЕ може проявитися БХР протягом перших 10 років, при цьому понад дві третини випадків виникають у перші 2 роки. Як правило, раннє рецидивування асоціюється з підвищеним ризиком метастазування [3, 10]. З огляду на це, у 2009 р. створена номограма Вальца (Walz) [11]. Згодом ця номограма була оновлена на основі даних, отриманих у результаті аналізу історій хвороб 13 797 пацієнтів після РПЕ, проведених у клініках Гамбурга в період 2005–2016 рр. (MSKCC-номограма), та валдована за участю 5952 післяопераційних хворих на РПЗ, які проходили лікування в клініках Відня [12]. Ця номограма дозволяє визначити ризик розвитку БХР через 12 та 24 міс. післяопераційного періоду з урахуванням таких показників, як концентрація ПСА, бал за шкалою Глісона, pT-стадія (pathology Tumor), якість хірургічних країв та стан лімфатичних вузлів. Порівняно з усіма попередніми аналогами, ця номограма виявилася найбільш інформативною та ефективною на практиці.

Слід зауважити, що при проведенні стратифікації ризику розвитку БХР особливу увагу приділяють біомаркерам, що характеризують експресію протеїнів клітинного циклу, зокрема Ki-67, MYC, ETS-залежного гена (ERG), гомологу тензину (PTEN – Phosphatase and TENsin homolog), а також p53, оскільки саме порушення регуляції клітинного циклу є ключовим моментом у запуску канцерогенезу [13].

Останнім часом у низці публікацій вказується на високі прогностичні властивості щодо агресивності пухлин [-2]проПСА, який є однією з небагатьох субформ вільного ПСА (вПСА). У зв'язку з цим у клінічній практиці почали використовувати спеціальний показник – індекс здоров'я передміхурової залози (ІЗПЗ), який об'єднує в розрахунковій формулі відомості про концентрацію [-2]проПСА, вПСА та загального ПСА (зПСА).

Численні дослідження, проведені на базі різних клінік із залученням біопсійного матеріалу пацієнтів із РПЗ, довели, що ІЗПЗ є достатньо чутливим прогностичним маркером агресивності пухлин РПЗ, особливо у чоловіків із рівнем зПСА в сірій зоні 4,0–10,0 нг/мл та негативним результатом пальцевого ректального обстеження (ПРО). У зв'язку з цим Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами (Food and Drug Administration – FDA) у США схвалило використання ІЗПЗ як предиктивного маркера для визначення доцільності проведення біопсії у чоловіків із рівнем зПСА 4,0–10,0 нг/мл. Слід зазначити, що метааналіз, проведений із метою порівняння ІЗПЗ відносно ПСА, продемонстрував перевагу ІЗПЗ не лише над зПСА, але й над відсотком вПСА у межах діапазону 2,0–10,0 нг/мл зПСА [6, 14–17].

Враховуючи високі прогностичні властивості [-2]проПСА та ІЗПЗ, деякі дослідники запропонували використовувати ці показники для прогнозування ризику розвитку БХР після РПЕ. Так, у дослідженні [18], що включало 313 пацієнтів із РПЗ, яким було виконано РПЕ, застосування верхньої межі для ІЗПЗ у 82 у. о. дозволило спрогнозувати відсутність БХР з імовірністю в 97,7%, тоді як у пацієнтів з ІЗПЗ вище 82 у. о. БХР спостерігався з імовірністю 69,7%. У цьому дослідженні на основі аналізу площі під кривими на ROC-графіках (Receiver Operating Characteristic curve) вдалося довести суттєву перевагу ІЗПЗ над ПСА щодо прогнозування ризику розвитку БХР. В іншому дослідженні, що проводилося в клінічних центрах Німеччини [19], серед групи з 460 чоловіків підтверджено високі прогностичні властивості ІЗПЗ щодо БХР. На відміну від попереднього дослідження, яке тривало 28 міс., німецькі вчені здійснювали спостереження за прооперованими пацієнтами понад 5 років.

Також слід зазначити, що в дослідженні, проведеному в клініках Південної Кореї [20], було продемонстровано перевагу ІЗПЗ в прогностичних властивостях щодо БХР порівняно з іншими показниками, зокрема зПСА, вПСА, % вПСА та [-2]проПСА. Утім, автори наголошують на можливих відмінностях у прогностичній ефективності ІЗПЗ для корейської популяції чоловіків порівняно з чоловіками із Західної Європи. У цьому контексті важливо враховувати, що чоловіки в Україні, які належать до слов'янської групи народів, мають відмінний від корейських і західноєвропейських чоловіків генофонд. У зв'язку з цим слід очікувати певні відмінності в прогностичній ефективності ІЗПЗ та інших біомаркерів, що походять від зПСА та його субформ щодо прогнозування наслідків перебігу хвороби після РПЕ. З огляду на це, а також враховуючи те, що дослідження з виявлення прогностичних властивостей [-2]проПСА та його похідних щодо БХР в Україні не здійснювалися, їх проведення є своєчасним і актуальним.

Завданням цього дослідження є визначення окремих патофізіологічних характеристик крові хворих на РПЗ, до яких належать загальна концентрація ПСА та його складові – вПСА та [-2]проПСА, що використовуються для розрахунку ІЗПЗ.

Мета дослідження: аналіз динаміки змін рівня зПСА в доопераційний період і визначення ІЗПЗ безпосередньо на момент проведення РПЕ, а також виявлення залежності між виникненням БХР різного ступеня ризику та патоморфологічними ознаками розвитку злоякісних новоутворень, зокрема: Т-стадією, оцінкою за шкалою Глісона, категорією ISUP (International Society of Urologic Pathology), об'ємом пухлини, поширеністю канцерогенезу в організмі у чоловіків середнього й похилого віку, хворих на РПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 82 чоловіки віком від 54 до 79 років, які проходили планове комплексне обстеження в ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України» у 2021–2024 рр. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні, протокол якого був

схвалений Комісією з питань етики при ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України». Пацієнти з ознаками хронічного простатиту та наявністю уrogenітальних інфекцій до участі в дослідженні не допускалися. Також не включалися в дослідження хворі на РПЗ, яким проводили антиандрогенну терапію в передопераційний період.

У 52 пацієнтів на підставі специфічних клінічних ознак і гістологічного підтвердження діагностовано РПЗ. У зв'язку з цим їм було проведено РПЕ з тазовою лімфаденектомією. У всіх пацієнтів на момент встановлення діагнозу та безпосередньо перед операцією проводили забір крові для визначення рівнів зПСА, вПСА, [-2]проПСА в сироватці крові, а також виконували ПРО та трансректальне ультразвукове дослідження (ТРУЗД) ПЗ.

Після операції відокремлювали сім'яні пухирці від ПЗ та зважували її, після чого фіксували впродовж 24 год у 10% нейтральному забуференому формаліні. Оцінка хірургічних країв проводилася шляхом виконання 2 мм зрізів по лінії, що проходила від дистального краю апекса ПЗ до проксимального краю шийки сечового міхура. Далі зовнішню поверхню ПЗ позначали чорнилом та за цією лінією готували серійні поперечні блоки товщиною 3 мм перпендикулярно до ректальної поверхні залози від її апекса до базису. Після цього з внутрішньої поверхні кожного блоку готували зрізи товщиною 5 мкм та забарвлювали їх гематоксиліном-еозином. Поверхню пухлини в кожному серійному блоці окреслювали якомога точніше за допомогою чорнила, після чого визначали її площу, використовуючи масштабну сітку й окуляр-мікрометр. Загальний об'єм пухлини обчислювали методом підсумовування площ усіх серійних блоків, уражених пухлинами, помножених на товщину кожного блоку, що дорівнювала 3 мм. У разі виявлення двох або більше незалежних пухлин, їх об'єми підсумовували. Визначений на гістологічних препаратах об'єм пухлини множили на коефіцієнт 1,5 для врахування ступеня зморщування тканин у процесі фіксації препаратів [21].

Ступінь диференціації пухлин оцінювали за шкалою Глісона та відповідною ISUP-категорією. Клінічну та патологічну стадію визначали згідно з класифікацією TNM (Tumor Nodes Metastasis) [2, 22, 23].

Забір крові на аналіз проводили напередодні ПРО та ТРУЗД або не раніше ніж через 2 тиж. після них, оскільки ці маніпуляції можуть спричинити підвищення рівня зПСА в крові [24].

Для визначення концентрації зПСА, вПСА та [-2]проПСА впродовж 3 год після забору крові отримували сироватку шляхом центрифугування крові протягом 15 хв при 3000 об/хв, після чого зберігали її при температурі 2–8 °C до моменту аналізу, якщо його мали проводити в найближчі 24 год. В інших випадках сироватку крові заморожували й зберігали протягом 1 міс. при температурі –20 °C або –70 °C (довший термін). Визначення рівня зПСА та його субформ проводили за допомогою імуноферментного аналізу (ELISA).

Обчислення ІЗПЗ здійснювали за формулою:

$$\text{ІЗПЗ} = ([-2]\text{проПСА} \times 1000 / \text{вПСА}) \times \sqrt[3]{\text{зПСА}},$$
 де ІЗПЗ – індекс здоров'я ПЗ (у. о.); [-2]проПСА – кон-

центрація субформи вільного ПСА з двома амінокислотами в лідерному пептиді (нг/мл); вПСА – загальна концентрація вільного ПСА (нг/мл); $\sqrt[3]{\text{зПСА}}$ – сумарна концентрація всіх субформ ПСА (нг/мл).

Пацієнтів із рівнем зПСА в крові $\geq 4,0$ нг/мл ($n = 80$) направляли на біопсію ПЗ. Крім того, біопсію також проведено ще у 2 пацієнтів, що потрапили до категорії з підозрою на РПЗ після ПРО та ТРУЗД, хоча у них рівень зПСА в крові був нижчим за критичний 4,0 нг/мл. Біопсію ПЗ виконували під контролем ТРУЗД з 6–12 точок за допомогою біопсійної голки 18G [24, 25].

Контрольне післяопераційне обстеження включало визначення рівня сироваткового зПСА та проведення ПРО, які виконували спочатку через 1 міс. після операції, надалі кожні 3 міс. упродовж перших 3 років після операції до завершення дослідження. Наявність БХР визначали як два послідовні підвищення рівня зПСА до 0,2 нг/мл і вище. За показаннями виконували остеосцинтиграфію, комп'ютерну томографію або магнітно-резонансну томографію органів малого таза. Тривалість післяопераційного нагляду за пацієнтами становила 36 міс. (медіана – 36 міс., інтерквартильний інтервал – 22 міс.: $Q_1 = 14$ міс., $Q_3 = 36$ міс.). Жоден із пацієнтів у групі спостереження не отримував післяопераційної АДТ або ад'ювантної радіотерапії. Стійке підвищення ПСА після РПЕ визначали як відсутність зниження рівня ПСА нижче 0,1 нг/мл у період між 4-м і 8-м тижнем після операції.

Визначення ступеня ризику БХР здійснювали на підставі комплексної оцінки клінічних, патоморфологічних і біохімічних параметрів. До критеріїв високого ступеня ризику БХР належали: різке підвищення рівня зПСА до $\geq 0,2$ нг/мл упродовж 1-го року після РПЕ; подвоєння рівня післяопераційного зПСА протягом 3–6 міс.; передопераційний рівень зПСА ≥ 15 нг/мл; позитивний стан хірургічного краю (R1); патологічна стадія рТ3; ISUP-категорія 2–4.

Низький ступінь ризику БХР визначався за такими ознаками: розвиток БХР у терміни 15–36 міс. після хірургічного втручання; подвоєння післяопераційного рівня зПСА у термін понад 12 міс.; передопераційний рівень зПСА переважно ≤ 16 нг/мл; негативні хірургічні краї (R0); патологічна стадія рТ2; ISUP-категорія 1–2.

Розподіл пацієнтів за групами ризику здійснювався відповідно до переважання показників певної категорії. Основними критеріями розмежування були: темпи подвоєння ПСА, характер хірургічних країв, патологічна стадія новоутворення та час маніфестації БХР в післяопераційний період.

Статистичну обробку результатів аналізу здійснювали непараметричними методами варіаційного аналізу Манна – Уїтні та Крускала – Уолліса. Попарне порівняння 3 і більше груп виконували з урахуванням поправки Бонферроні при рівні значущості $\alpha = 0,05$. Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. На графіках, що побудовані у вигляді «прямокутників із вусами», довірчі інтервали охоплювали всі дані, окрім тих, що називаються аутлаєрами – значення, які виходять за межі «вусів» і за величиною не можуть перевищувати 1,5 квартиля ($Q_3 - Q_1$). Середні значення вибірок даних наводили у вигляді медіани [26].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі пацієнти, які брали участь у клінічно-науковому дослідженні (загалом 52 особи), до операції були розподілені на 5 груп залежно від концентрації зПСА в крові. У табл. 1 наведено характеристику фенотипових ознак цих пацієнтів. Так, до групи I входило 9 пацієнтів із рівнем зПСА в межах 4,0–9,9 нг/мл. Їхній середній вік становив 63 роки, причому наймолодшому з них було 60 років, найстаршому – 65 років. У жодного пацієнта цієї групи не було близьких родичів, хворих на РПЗ або інші онкологічні захворювання. Індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів цієї групи коливався в межах 27–31 кг/м², з медіаною 28 кг/м². З 9 пацієнтів лише у 3 були отримані позитивні результати під час ПРО. Середній об'єм ПЗ у цій групі пацієнтів за медіаною становив 34 см³ ($Q_1 = 32,5$ см³, $Q_3 = 37,1$ см³), а її маса – 39,6 г. Пухлини, виявлені в усіх пацієнтів цієї групи, за загальним об'ємом перевищували 0,5 см³, тому не класифікувалися до категорії індолентних («мовчазних» пухлин), що давало всі підстави на проведення РПЕ, а не довготривалого нагляду за такими хворими [27].

У табл. 2 і 3 наведені результати патоморфологічного аналізу біопсійного та операційного матеріалу залучених у дослідження онкохворих. У групі I кількість позитивних біопсійних проб на онкохворого дорівнювала за медіаною 2 ($Q_1 = 1$, $Q_3 = 2$), при цьому обов'язково одна з проб демонструвала ураження РПЗ

не менше ніж на 50%. У 6 пацієнтів $IG \leq 6$, тоді як ще у 3 пацієнтів $IG \geq 7$. До того ж, 6 пацієнтів мали клінічну стадію РПЗ cT1c, а інші 3 – cT2b. Верифікація діагнозу за операційним матеріалом засвідчила, що 9 пацієнтів I групи мали онкопатологію на стадії pT2, причому IG 6 було виявлено лише у 4 онкохворих, тоді як в інших 5 пацієнтів пухлини характеризувалися за $IG \geq 7$.

До II групи увійшло 19 пацієнтів із рівнем зПСА в крові в межах 10,0–19,9 нг/мл (табл. 1). Середній вік за медіаною становив 66 років ($Q_1 = 64$, $Q_3 = 69$); наймолодшому – 54 роки, найстаршому – 71 рік. ПРО виявилось позитивним у 18 з 19 пацієнтів, 2 хворих цієї групи мали обтяжений сімейний анамнез, тобто наявність близьких родичів, в яких були виявлені онкологічні захворювання.

Середній ІМТ у цій групі був достовірно вищим на 4 кг/м², ніж у I групі ($p < 0,05$), і становив 32 кг/м² з межами коливання 29–34 кг/м². Середні показники об'єму та маси ПЗ для пацієнтів цієї групи не перевищували аналогічні показники I групи ($p \geq 0,05$) – 37 см³ та 43,1 г, відповідно. Пухлини, що були виявлені у пацієнтів II групи, також характеризувалися значно більшими розмірами та в середньому становили 5,2 см³ ($Q_1 = 3,1$ см³, $Q_3 = 6,7$ см³). Аналіз біопсій продемонстрував, що середня кількість позитивних проб на онкохворого в цій групі подібно до I групи становила 2 (M), однак верхня межа діапазону тут підвищилася до 4 (Q_4). IG пухлин для 3 пацієнтів II групи не перевищував 6, тоді як в інших 16 осіб становив ≥ 7 .

Таблиця 1

Характеристики фенотипових ознак пацієнтів, хворих на РПЗ, які взяли участь у клінічно-науковому дослідженні

№ групи	Межі ПСА, нг/мл	Кількість пацієнтів	Вік, років	ІМТ, кг/м ²	Ускладнений анамнез	Об'єм пухлини, см ³	Маса ПЗ, г	Об'єм ПЗ, см ³	ПРО + (–)
I	4,0–9,9 (7,3)*	9	60–65 (63)*	27–31 (28)*	–	1–3 (1,8)*	10–78 (39,6)*	30,0–40,5 (34)*	3 (6)**
II	10,0–19,9 (14,1)	19	54–71 (66)	29–34 (32)	2	1–8 (5,2)	11–119 (43,1)	32,0–42,5 (37)	18 (1)
III	20,0–49,9 (34,2)	19	60–73 (70)	27–30 (29)	–	9–11,2 (9,8)	18–115 (46,2)	35,0–50,1 (40)	19 (0)
IV	50,0–99,9 (77,1)	4	67–79 (73)	28–31 (30)	1	8–25 (20,2)	27,1–115 (63,1)	39,0–55,8 (47,2)	4 (0)
V	100–200 (132,2)	1	76 (76)	28 (28)	–	12 (12)	29,2 (29,2)	44,5 (44,5)	1 (0)

Примітки: * – зазначено діапазон варіації показника, у дужках наведена його медіана; ** – у дужках зазначена кількість негативних обстежень, поза дужками – позитивних.

Таблиця 2

Результати патологічного дослідження біопсійного та операційного матеріалу хворих на РПЗ

№ групи за рівнем ПСА	Стан хірургічного краю, кількість осіб		Кількість позитивних біопсійних проб на онкохворого		Проникнення пухлини в капсулу, кількість осіб		Периневральна інвазія, кількість осіб	Інвазія сім'яних пухирців, кількість осіб	Метастази в лімфовузлах, кількість осіб
	+ (R1)	– (R0)	межі	медіана	наявне	відсутнє			
I	1 (11)*	8 (89)*	1–3	2	1 (11)*	8 (89)*	4 (44)*	1 (11)*	1 (11)*
II	5 (26)	14 (74)	1–4	2	8 (42)	11 (58)	8 (42)	5 (26)	3 (16)
III	8 (42)	11 (58)	1–5	3	6 (32)	13 (68)	14 (74)	7 (37)	2 (11)
IV	2 (50)	2 (50)	1–3	3	3 (75)	1 (25)	2 (50)	0 (0)	0 (0)
V	1 (100)	0 (0)	6	6	1 (100)	0 (0)	1 (100)	1 (100)	1 (100)

Примітка: * – поза дужками зазначена кількість пацієнтів, у дужках – відсоток випадків.

Результати патоморфологічного аналізу стану пухлин у хворих на РПЗ із застосуванням біопсійного та операційного матеріалу

№ групи за рівнем ПСА	ІГ (біопсія)		ІГ (операційна морфологія)		Стадія онкопатології	
	≤ 6	≥ 7	≤ 6	≥ 7	Клінічна	Патологічна
I	6	3	4	5	cT1c – 6 cT2b – 3	pT2 – 9
II	3	16	2	17	cT1c – 3 cT2a – 8 cT2b – 5 cT2c – 3	pT2 – 17 pT3a – 2
III	1	18	0	19	cT1c – 1 cT2a – 5 cT2b – 1 cT2c – 11 cT3 – 1	pT2 – 14 pT3a – 3 pT3b – 2
IV	0	4	0	4	cT2c – 3 cT3 – 1	pT2 – 3 pT3a – 1
V	0	1	0	1	cT3 – 1	pT3b – 1

Верифікація діагнозу на операційному матеріалі засвідчила підвищення ІГ в 1 онкохворого з 6 до 7. Крім того, виявлено певні розбіжності у визначенні стадії онкопатології. Так, у 3 пацієнтів із клінічною стадією cT1c виявлено патологічну стадію pT2b. Також у 2 пацієнтів із клінічною стадією cT2c патологічна стадія, своєю чергою, змінилася на pT3a та pT3b відповідно (табл. 2). Слід зазначити, що розбіжності у визначенні клінічної та патологічної стадії РПЗ мали місце і в інших дослідженнях, зокрема в роботі В. М. Григоренка та співавт. [28]. Крім того, у пацієнтів II групи кількість випадків проникнення пухлин у капсулу збільшилася з 1 хворого до 8, позитивні хірургічні краї – з 11 до 26%. У 16% пацієнтів II групи виявлено метастази в лімфовузлах, тоді як у I групі цей показник становив 11%. Одночасно збільшилася кількість випадків інвазії сім'яних пухирців до 26%. Утім, частота випадків перинеуральної інвазії у II групі, порівняно з I, зменшилася з 44 до 42% ($p \geq 0,05$) (табл. 3).

До III групи увійшли пацієнти з концентрацією зПСА в крові в межах 20,0–49,9 нг/мл. Середній вік хворих за медіаною становив 70 років ($Q_1 = 64$ роки, $Q_3 = 72$ роки), нижня межа – 60 років, верхня – 73 роки. ІМТ у цій групі знизився майже до рівня I групи й становив за медіаною 29 кг/м² ($Q_1 = 28$ кг/м², $Q_3 = 30$ кг/м²), коливаючись у межах 27–30 кг/м². Пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом у цій групі не виявлено. Усі пацієнти мали позитивне ПРО. Середні показники об'єму та маси ПЗ в III групі були статистично вищими порівняно з I групою і становили 40 см³ та 46,2 г, відповідно, водночас не виявлено достовірних відмінностей із II групою. Значно збільшився середній об'єм пухлин онкохворих ($p < 0,05$) порівняно з I та II групами, який за медіаною досяг рівня в 9,8 см³ ($Q_1 = 9,4$ см³, $Q_3 = 10,7$ см³), при цьому межі коливання показника становили 9–11,2 см³.

Патоморфологічний аналіз біопсійного матеріалу пацієнтів III групи встановив появу від 1 до 5 позитивних проб у біопсіях окремих онкохворих. Крім того, ІГ у біопсіях 18 пацієнтів становив ≥ 7 . Лише в 1 пацієнта

встановлено ІГ 6. Гістологічний аналіз операційного матеріалу засвідчив підвищення ІГ у цього пацієнта з 6 до 7. Встановлено наявність патологічної стадії pT2 у 14 онкохворих, pT3a – у 3 та pT3b – у 2 пацієнтів, хоча 1 пацієнт первинно мав клінічну стадію cT1c (табл. 3). Слід зазначити, що частота виявлення позитивного стану хірургічних країв у III групі підвищилася до 42%, проникнення пухлин у капсулу спостерігалось у 32% хворих, перинеуральна інвазія – у 74%, інвазія сім'яних пухирців – у 37%, метастази в лімфовузлах – у 11% пацієнтів (табл. 2).

IV група характеризувалася обмеженою кількістю онкохворих – 4 особи віком від 67 до 79 років з ІМТ в межах 28–31 кг/м² ($M = 30$ кг/м² ($Q_1 = 29$ кг/м², $Q_3 = 31$ кг/м²)). В 1 пацієнта встановлено наявність близьких родичів з аналогічною онкопатологією. Усі пацієнти мали позитивне ПРО. Відмічено статистично вірогідне збільшення середнього об'єму та маси ПЗ до 47,1 см³ та 63,1 г, відповідно. При цьому об'єм пухлин у цій групі виявився найбільшим і становив за медіаною 20,2 см³ ($Q_1 = 16,3$ см³, $Q_3 = 23,1$ см³), перебуваючи в межах 8–25 см³. При проведенні біопсій в онкохворих виявили появу від 1 до 3 позитивних проб на пацієнта за результатами патоморфологічного аналізу, причому ураження позитивних проб пухлиною перевищувало зазвичай 50%. ІГ пухлин на біопсійному матеріалі становив ≥ 7 для 4 пацієнтів. До того ж в 1 хворого встановлено клінічну стадію cT3, ще у 3 пацієнтів – cT2c. Патоморфологічний аналіз операційного матеріалу не виявив жодних достовірних відмінностей із даними біопсій. Так, у 3 хворих виявлено наявність pT2 патологічної стадії пухлини, а в 1 пацієнта – pT3a стадії пухлини. Додатково визначено, що для 50% хворих характерним був позитивний стан хірургічного краю. Також у 75% пацієнтів спостерігалось проникнення пухлини в капсулу, а у 50% хворих – перинеуральна інвазія. Інвазії сім'яних пухирців і метастазів у лімфовузлах у цій групі не виявлено.

До V групи увійшов 1 пацієнт із рівнем зПСА в крові 132,2 нг/мл. Вік хворого становив 76 років, ІМТ –

28 кг/м². Пацієнт не мав близьких родичів, хворих на РПЗ або рак іншої нозології. Об'єм ПЗ становив 44,5 см³ при загальній масі 29,2 г. Об'єм пухлини був більшим, ніж у перших трьох групах, але поступався за цим показником більшості пацієнтів (3 з 4) IV групи. Пухлина пацієнта характеризувалась агресивністю: ІГ = 8 як за біопсійним, так і операційним матеріалом. Клінічна та патологічна стадії РПЗ збігалися. Для цього хворого характерним була поява значної кількості позитивних проб, що дорівнювала 6. Встановлено проникнення пухлини в капсулу, наявність як перинеуральної інвазії, так і інвазії сім'яних пухирців, а також появу метастазів у лімфовузлах (табл. 1–3).

За результатами тривалого спостереження за прооперованими онкохворими в післяопераційний період було сформовано 3 групи, а саме: 1-ша – пацієнти без БХР, 2-га – пацієнти з БХР, 3-тя – пацієнти зі стійким підвищенням ПСА протягом перших 3 міс. після РПЕ (група з пролонгацією хвороби (ПХ)). До 1-ї післяопераційної групи (без БХР) увійшли 33 пацієнти: 6 – з доопераційної групи I, 15 – з групи II, 11 – з групи III, 1 – з групи IV. 2-гу післяопераційну групу (з БХР) сформували 12 пацієнтів: 3 – з доопераційної групи I, 3 – з групи II, 5 – з групи III, 1 – з групи V. До 3-ї післяопераційної групи (пацієнти зі стійким підвищенням ПСА протягом перших 3 міс. після РПЕ) увійшло 7 осіб: 1 – з доопераційної групи II, 3 – з групи III, 3 – з групи IV.

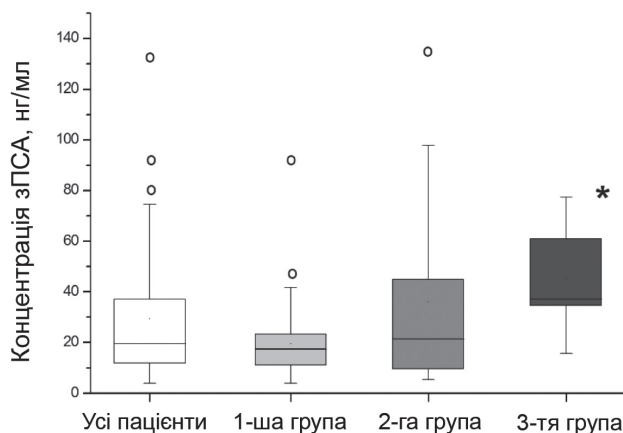
На рисунку наведено результати імуноферментного аналізу крові всіх пацієнтів, а також окремо по кожній групі щодо вмісту зПСА в крові. Аналіз проводився двічі в доопераційний період: уперше – на момент встановлення діагнозу (рисунок, а), вдруге – безпосередньо перед проведенням оперативного втручання (рисунок, б).

Рисунок демонструє, що для другого терміну характерне розширення діапазонів значень між нижніми та верхніми межами, що зумовлено, з одного боку, поступовим підвищенням рівня зПСА в крові онкохворих у період від моменту встановлення діагнозу до початку безпосередньої підготовки до операції. З іншого боку, деяке зниження нижньої межі зПСА можна пояснити

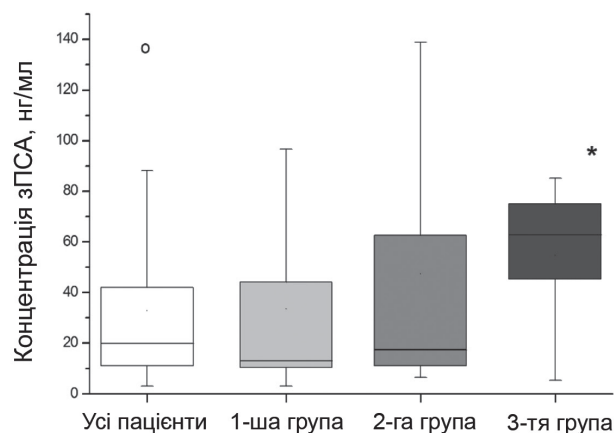
певними коливаннями його рівня, які пов'язані з фізичним і психологічним станом пацієнта.

Ретроспективний аналіз рівня зПСА в крові пацієнтів трьох післяопераційних груп встановив відсутність статистичних розбіжностей у рівнях зПСА між 1-ю (без БХР) та 2-ю групою (з БХР), для яких на момент встановлення діагнозу медіана зПСА дорівнювала 18,5 нг/мл та 21,4 нг/мл, відповідно ($p > 0,23$). Утім, на момент проведення операції для цих двох груп зафіксовані дещо інші значення зПСА, а саме: $M_1 = 13,1$ нг/мл, $M_2 = 17,5$ нг/мл. Однак загальна тенденція при цьому не змінилася, статистично значущих відмінностей між цими показниками не виявлено ($p > 0,23$). Натомість дані для 3-ї групи (ПХ) за вказаним критерієм суттєво відрізнялися від двох попередніх груп на статистично значущому рівні ($p < 0,05$), при цьому медіана зПСА для 3-ї групи на момент встановлення діагнозу становила 37,1 нг/мл, а безпосередньо перед операцією зростала до 62,8 нг/мл.

У табл. 4 продемонстровано результати ретроспективного імуноферментного аналізу щодо вмісту зПСА в крові та ІЗПЗ у прооперованих шляхом РПЕ пацієнтів із приводу РПЗ на момент встановлення їм діагнозу та безпосередньо перед операцією. Як свідчать результати спостережень, 3-тя післяопераційна група (пацієнти з ПХ) характеризувалася не лише найвищими показниками медіани для рівня зПСА в крові порівняно з іншими двома групами (без БХР та з БХР), а також із загальною когортою прооперованих пацієнтів в обидва зазначені терміни, але й мала найвище за медіаною значення доопераційного ІЗПЗ – 72,8 у. о. Для порівняння: у 2-й групі (з БХР) медіана ІЗПЗ на цей момент становила 65,7 у. о., у 1-й групі (без БХР) – 46,4 у. о., а для всієї когорти пацієнтів – 48,4 у. о. З огляду на це, статистично значущі відмінності в показниках ІЗПЗ встановлені для всіх трьох післяопераційних груп ($p < 0,05$). Також виявлено статистично значущі відмінності в показниках ІЗПЗ між загальною когортою прооперованих пацієнтів і 2-ю та 3-ю групами ($p < 0,05$).



а



б

Порівняльний аналіз рівнів зПСА у крові хворих на РПЗ в доопераційний період: а – на момент встановлення діагнозу; б – безпосередньо перед операцією

Примітка: * – статистично достовірні відмінності з іншими післяопераційними групами пацієнтів при $p < 0,05$.

Отримані дані свідчать про агресивний характер пухлин у пацієнтів 3-ї післяопераційної групи. Унаслідок цього відбулося підвищення рівня зПСА до $\geq 0,1$ нг/мл у період із 1-го по 3-й місяць після операції. Зазвичай, подібне явище пов'язане з виникненням локальних рецидивів або проявом прихованих метастазів. Поява групи пацієнтів зі стійким підвищенням ПСА після РПЕ в загальній когорті прооперованих хворих на РПЗ є типовою, охоплюючи, як правило, 20–30% пацієнтів [29]. У поточному дослідженні кількість таких осіб становила 14% від загальної кількості, що можна пояснити невеликою чисельністю учасників дослідження (52 особи).

Отже, для біохімічних показників (зПСА та ІЗПЗ) виявлено статистично достовірні відмінності між БХР(+) та БХР(–) групами. Це дозволяє припустити, що саме зазначені показники можна в майбутньому використовувати як прогностичні маркери БХР.

Значна увага в дослідженні зосереджувалася на аналізі динаміки розвитку БХР у відповідній групі пацієнтів, а також оцінці ризику виникнення БХР разом із виявленням супутніх факторів. Як критерій для визначення ступеня ризику БХР, у пацієнтів була використана класифікація, запропонована Sciarra et al. [2].

Результати досліджень свідчать про високий ризик появи БХР тоді, коли відбувається різке підвищення рівня післяопераційного зПСА до $0,2$ нг/мл та вище протягом 1-го року після операції. У проведеному дослідженні виявлено 6 таких пацієнтів.

Слід зазначити, що достатньо швидко підвищення рівня зПСА у цих пацієнтів збігалось з виявленням позитивного стану хірургічних країв, коротким періодом подвоєння концентрації післяопераційного зПСА (3–6 міс.), патологічною стадією pT3, ISUP-категорією 3–4 (хоча 1 пацієнт мав ISUP-категорію 2) (табл. 5). Крім того, усі пацієнти з високим ризиком виникнення БХР мали доопераційний рівень зПСА не менше 15 нг/мл. Для групи пацієнтів із БХР низького ступеня ризику характерною рисою була відсутність позитивних країв (R0), ISUP-категорія 1–2, патологічна стадія pT2, тривалий період подвоєння післяопераційного рівня зПСА (12 міс. і більше), а також невисокі рівні доопераційного зПСА (зазвичай не вище 16 нг/мл, хоча в одного пацієнта зафіксовано значення $25,6$ нг/мл).

Виникнення БХР у пацієнтів групи низького ризику відзначалося після завершення 1-го року з моменту операції в період 15–36 міс. Слід зауважити, що обмежена

Таблиця 4

Біохімічні показники крові хворих на РПЗ в різні терміни доопераційного періоду

Параметр	Усі пацієнти (n = 52)	1-ша група (без БХР) (n = 33)	2-га група (з БХР) (n = 12)	3-тя група (ПХ) (n = 7)
ПСА, нг/мл				
На момент встановлення діагнозу	19,5 (4–133,2)* ^c	17,5 (4,0–92,5) ^a	21,4 (5,5–133,2) ^b	37,1 (15,8–77,3) ^{abc}
Доопераційний	19,8 (3,2–138,8)** ^c	13,1 (3,2–96,7) ^a	17,5 (6,6–138,8) ^a	62,8 (5,4–85,2) ^{ac}
ІЗПЗ				
Доопераційний	48,4 (12,1–218,6) ^b	46,4 (12,1–185,4) ^a	65,7 (17,4–218,6) ^{ab}	72,8 (26,5–144,8) ^{ab}

Примітки: * – зазначена медіана показника, у дужках – діапазон зміни цього показника; ** – однакові літери в різних групах вказують на наявність статистично значущих відмінностей за цим параметром ($p < 0,05$).

Таблиця 5

Динаміка виникнення БХР різного ступеня ризику у хворих на РПЗ в післяопераційний період після проведення РПЕ

№ пацієнта з БХР	Патологічна стадія	Доопераційний рівень ПСА, нг/мл	ISUP-категорія	Стан хірургічного краю, –/+	Момент виникнення БХР в післяопераційний період, міс. після операції	Тривалість часу, необхідного для подвоєння післяопераційної концентрації ПСА в крові, міс. після операції	Оцінка ризику виникнення БХР
1	pT2b	6,6	1	– (R0)	36	18	Низький
2	pT2b	7,7	2	– (R0)	30	21	Низький
3	pT2c	8,1	2	– (R0)	24	15	Низький
4	pT2c	12,6	2	– (R0)	18	12	Низький
5	pT2c	15,8	2	– (R0)	18	12	Низький
6	pT3a	18,2	3	+ (R1)	12	9	Високий
7	pT3a	25,6	2	– (R0)	18	12	Низький
8	pT3a	28,1	3	+ (R1)	12	6	Високий
9	pT3a	30,4	2	+ (R1)	9	6	Високий
10	pT3b	39,2	3	+ (R1)	12	6	Високий
11	pT3b	45,3	4	+ (R1)	9	3	Високий
12	pT3b	138,8	4	+ (R1)	9	3	Високий

тривалість дослідження не дозволила зафіксувати всі можливі випадки БХР. Згідно з результатами інших досліджень, до 20% нових випадків БХР може виникати в період від 5 до 10 років після операції [2].

ВИСНОВКИ

1. Проведене клінічно-наукове дослідження за участю 52 пацієнтів із РПЗ продемонструвало, що застосування РПЕ забезпечує досягнення тривалої ремісії хвороби та відсутність БХР тривалістю 36 міс. з імовірністю 63% (33 особи). Виникнення БХР у терміни від 9 до 36 міс. спостерігали у 23% пацієнтів (12 осіб), а ПХ – у 13% хворих (7 осіб), що проявлялася в стійкому підвищенні рівня зПСА в крові за межею 0,1 нг/мл у період із 1-го по 3-й місяць після операції.

Відомості про авторів

Холохаренко Ігор Костянтинович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ.
E-mail: dr.urologiev@gmail.com
ORCID: 0009-0006-2763-1306

Данилець Ростислав Олегович – ДУ «Інститут урології ім. акад. О. Ф. Возіанова НАМН України», м. Київ. E-mail: danyletsmd@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5381-4495

Information about the authors

Kholokharenko Igor K. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: dr.urologiev@gmail.com
ORCID: 0009-0006-2763-1306

Danylets Rostyslav O. – SI “Academician O. F. Vozianov Institute of Urology of NAMS of Ukraine”, Kyiv. E-mail: danyletsmd@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5381-4495

ПОСИЛАННЯ

- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63. doi: 10.3322/caac.21834.
- Sciarra A, Santarelli V, Salciccia S, Moriconi M, Basile G, Santodirocco L, et al. How the management of biochemical recurrence in prostate cancer will be modified by the concept of anticipation and incrementation of therapy. Cancers. 2024;16(4):764. doi: 10.3390/cancers16040764.
- Shore ND, Moul JW, Pienta KJ, Czernin J, King MT, Freedland SJ. Biochemical recurrence in patients with prostate cancer after primary definitive therapy: Treatment based on risk stratification. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024;27(2):192-201. doi: 10.1038/s41391-023-00712-z.
- Harat A, Harat M, Martinson M. A Cost-Effectiveness and Quality of Life analysis of different approaches to the management and treatment of localized prostate cancer. Front Oncol. 2020;11(10):103. doi: 10.3389/fonc.2020.00103.
- Mukherjee S, Papadopoulos D, Norris JM, Wani M, Madaan S. Comparison of outcomes of active surveillance in intermediate-risk versus low-risk localized prostate cancer patients: A systematic review and meta-analysis. J Clin Med. 2023;12(7):2732. doi: 10.3390/jcm12072732.
- Lin X, Kapoor A, Gu Y, Chow MJ, Xu H, Major P, et al. Assessment of biochemical recurrence of prostate cancer (Review). Int J Oncol. 2019;55(6):1194-212. doi: 10.3892/ijo.2019.4893.
- Cooperberg MR, Pasta DJ, Elkin EP, Litwin MS, Latini DM, Du Chane J, et al. The university of California, San Francisco cancer of the prostate risk assessment score: A straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. J Urol. 2005;173(6):1938-42. doi: 10.1097/01.ju.0000158155.33890.e7.
- Brajtford JS, Leapman MS, Cooperberg MR. The CAPRA Score at 10 years: Contemporary perspectives and analysis of supporting studies. Eur Urol. 2017;71(5):705-09. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.065.
- Salciccia S, Capriotti AL, Laganà A, Fais S, Logozzi M, De Berardinis E, et al. Biomarkers in prostate cancer diagnosis: From current knowledge to the role of metabolomics and exosomes. Int J Mol Sci. 2021;22(9):4367. doi: 10.3390/ijms22094367.
- Suh J, Jung JH, Jeong CW, Lee SE, Lee E, Ku JH, et al. Long-term oncologic outcomes after radical prostatectomy in clinically localized prostate cancer: 10-year follow-up in Korea. Invest Clin Urol. 2020;61(3):269-76. doi: 10.4111/icu.2020.61.3.269.
- Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol. 2003;169(2):517-23. doi: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7.
- Walz J, Chun FK, Klein EA, Reuther A, Saad F, Graefen M, et al. Nomogram predicting the probability of early recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer. J Urol. 2009;181(2):601-7. doi: 10.1016/j.juro.2008.10.033.
- Samareh-Najaf M, Kouchaki H, Moein MS, Saberi RM, Tavakoli Y, Samareh A, et al. Prostate cancer: Novel genetic and immunologic biomarkers. Clin Chim Acta. 2024;555:117824. doi: 10.1016/j.cca.2024.117824.
- Zhou Y, Fu Q, Shao Z, Zhang K, Qi W, Geng S, et al. Nomograms combining PHI and PI-RADS in detecting prostate cancer: A multicenter prospective study. J Clin Med. 2023;12(1):339. doi: 10.3390/jcm12010339.
- Mikolajczyk SD, Millar LS, Wang TJ, Rittenhouse HG, Marks LS, Song W, et al. A precursor form of prostate-specific antigen is more highly elevated in prostate cancer compared with benign transition zone prostate tissue. Cancer Res. 2000;60(3):756-9.
- Oto J, Fernández-Pardo Á, Royo M, Hervás D, Martos L, Vera-Donoso CD, et al. A predictive model for prostate cancer incorporating PSA molecular forms and age. Sci Rep. 2020;10(1):2463. doi: 10.1038/s41598-020-58836-4.
- Ferro M, Crocetto F, La Civita E, Fiorenza M, Jannuzzi G, Carbone G, et al. Serum (-2)proPSA/freePSA ratio, (-2)proPSA/freePSA density, prostate health index, and prostate health index density as clues to reveal postoperative clinically significant prostate cancer in men with prostate-specific antigen 2–10 ng/mL. Prostate. 2024;84(12):1157-64. doi: 10.1002/pros.24752.
- Lughezzani G, Briganti A, Karakiewicz PI, Kattan MW, Montorsi F, Shariat SF, et al. Predictive and prognostic models in radical prostatectomy candidates: A critical analysis of the literature. Eur Urol. 2010;58(5):687-700. doi: 10.1016/j.eururo.2010.07.034.
- Maxeiner A, Kilic E, Matalon J, Friedersdorff F, Miller K, Jung K, et al. The prostate health index PHI predicts oncological outcome and biochemical recurrence after radical prostatectomy –

- analysis in 437 patients. *Oncotarget*. 2017;8(45):79279-88. doi: 10.18632/oncotarget.17476.
20. Kim JY, Yu JH, Sung LH, Cho DY, Kim HJ, Yoo SJ. Usefulness of the prostate health index in predicting the presence and aggressiveness of prostate cancer among Korean men: A prospective observational study. *BMC Urol*. 2021;21(1):131. doi: 10.1186/s12894-021-00897-2.
21. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*. 1989;141(5):1076-83. doi: 10.1016/s0022-5347(17)41175-x.
22. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Electronic address. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-34. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011.
23. Danylets RO, Gavrysh IT, Grygorenko VM, Trofimenko OV, Klepko AV. Application of % fPSA AND % [-2]proPSA AS possible biomarkers for differential diagnostics of prostatic tumors. *Bull Probl Biol Med*. 2017;136(2):102-08.
24. Srigley JR, Delahunt B, Samaratunga H, Billis A, Cheng L, Clouston D, et al. Controversial issues in Gleason and International Society of Urological Pathology (ISUP) prostate cancer grading: proposed recommendations for international implementation. *Pathology*. 2019;51(5):463-73. doi: 10.1016/j.pathol.2019.05.001.
25. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch. International Union against Cancer. 7th Ed. Chichester, West Sussex, UK; Hoboken, NJ: Wiley and Blackwell; 2010. 248 p.
26. Bland M. Introduction to medical statistics. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 2015. 447 p.
27. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003.
28. Grigorenko VM, Vikarchuk MV, Danilets RO, Banas OO, Brovko NV, Volkov SS, et al. Complex evaluation of prognostic factors for biochemical recurrence after radical prostatectomy for patients with clinical locally advanced prostate cancer. *Health Man*. 2017;(1):105-09. doi: 10.30841/2307-5090.1(60).2017.115471.
29. Moreira DM, Presti JC Jr, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, et al. Natural history of persistently elevated prostate specific antigen after radical prostatectomy: Results from the SEARCH database. *J Urol*. 2009;182(5):2250-5. doi: 10.1016/j.juro.2009.07.022.

Стаття надійшла до редакції 01.08.2025. – Дата першого рішення 14.08.2025. – Стаття подана до друку 11.09.2025