

Е.О. Стаховський¹
 А.В. Тимошенко²
 О.А. Войленко¹
 Ю.В. Вітрук¹
 О.А. Кононенко¹
 В.Ф. Чехун²

¹Національний інститут раку,
 Київ, Україна

²Інститут експериментальної
 патології, онкології
 і радіобіології
 ім. Р.Є. Кавецького
 НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак
 передміхурової залози,
 метаболічний синдром,
 біохімічний рецидив, кісткові
 метастази.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ ЯК ЧИННИК ПРОГРЕСУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: оцінити вплив метаболічного синдрому (МС) на прогресію локально-го раку передміхурової залози (РПЗ) середнього та високого ступеня ризику прогресії (РП) після проведення радикальної простатектомії (РПЕ). **Об'єкт та методи:** у дослідження включено 106 пацієнтів з доброякісними та злоякісними новоутвореннями передміхурової залози із середнім віком $61,3 \pm 5,4$ років, що проходили стаціонарне лікування та подальше спостереження в Національному інституті раку. У 81 пацієнта верифіковано локальний РПЗ стадії II–III, Grade group (GG) 2–5; у 25 — доброякісну гіперплазію передміхурової залози. Хворих було розподілено на 3 групи: 1-ша група — пацієнти із середнім РП РПЗ, GG 2–3; 2-га група — пацієнти з високим РП РПЗ, GG 4–5; контрольна група — пацієнти з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Залежно від клінічних показань пацієнтам проведено: РПЕ зі стандартною тазовою лімфодисекцією або аденомектомію за Стаховським/трансуретальну резекцію передміхурової залози. До оперативного втручання та кожні 3 міс після нього пацієнтів обстежували з використанням загальноклінічних, біохімічних, інструментальних методів. Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми Statistica 6.0. Достовірними вважали розбіжності $p < 0,05$. **Результати:** згідно з міжнародними критеріями визначення МС, пацієнтів розділено на 2 групи: МС⁺ ($n=52$; 49,0%), МС⁻ ($n=54$; 51,0%). Відмічено пролонгацію захворювання із розвитком кісткових метастазів у 1-й групі (РПЗ GG 2–3) — у 26,3%, у 2-й групі (РПЗ GG 4–5) — у 61,9% хворих з МС⁺ на противагу пацієнтам з МС⁻ — відповідно 14,2 та 45%. Метастазування у кістки скелету реєстрували у пацієнтів 1-ї групи з МС⁺ в середньому через 39,1 міс, з МС⁻ — 44,3 міс. Для пацієнтів з високим РП РПЗ (2-га група) розвиток метастазів у кістки скелету хворих з МС⁺ відмічали в середньому через 11,6 міс, з МС⁻ — через 14,5 міс. **Висновки:** отримані результати свідчать про безпосередній вплив МС на розвиток кісткових метастазів РПЗ після проведення РПЕ. У той же час МС не має суттєвого впливу на розвиток біохімічного рецидиву у цих пацієнтів.

Рак передміхурової залози (РПЗ) займає друге місце серед онкологічних захворювань чоловіків (у 2019 р. зареєстровано 1 276 106 нових випадків та 358 989 смертей (3,8% від загальної смертності чоловіків у світі)). В Україні РПЗ характеризується найбільшим приростом захворюваності на 100 тис. чоловічого населення (5,3% порівняно з попереднім роком), що дозволило йому посісти 2-ге місце в загальній структурі захворюваності на злоякісні новоутворення. Аналіз захворюваності у розвинутих країнах свідчить, що у кожного 9-го чоловіка в США та у кожного 10-го в європейських країнах діагностують РПЗ. В Україні РПЗ виявляють у кожного 12-го чоловіка. За статистикою в Україні серед вперше діагностованих хворих на РПЗ, метастатичний процес виявляли в 21,0% випадків. У США такий показник становить лише 5,0%, що пов'язано з налагодженим скринінгом РПЗ [1, 2].

«Золотим» стандартом лікування локалізованого РПЗ є проведення радикальної простатектомії (РПЕ). Залежно від ступеня ризику прогресування (РП) за-

хворювання після РПЕ варіанти подальшого ведення пацієнтів суттєво відрізняються; в основі контрольних обстежень лежать клініко-рентгенологічні обстеження (спіральна комп'ютерна томографія (СКТ), остеосцинтиграфія) та динамічне спостереження за рівнем загального простат-специфічного антигену (ПСА) в сироватці крові.

Ризик розвитку рецидиву РПЗ оцінюється за наступними показниками: рівень загального ПСА, пухлинне стадіювання, ступінь агресивності за Глісоном та статус хірургічних країв після РПЕ [3, 4]. Ці показники розцінюються як клінічні предиктори розвитку рецидиву РПЗ метастатичного та неметастатичного генезу [5].

Однією з причин розвитку біохімічного рецидиву та метастазів РПЗ у кістки скелету вважають порушення метаболічного статусу організму за рахунок пошкодження ліпо- та стероїдогенезу на клітинному та організмовому рівнях із розвитком ожиріння, порушень ліпідного обміну, ішемічної хвороби серця та/або гіпертонічної хвороби, цукрового діабету. Сукуп-

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

ність таких патологічних ознак визначає наявність у пацієнта метаболічного синдрому (МС) або синдрому інсулінової резистентності, який вперше описано G.M. Reaven у 1988 р., як «Syndrome X» [6].

Існує безліч теорій щодо ролі МС у виникненні та прогресуванні РПЗ. Підвищені рівні інсуліну, інсуліноподібного фактора росту 1 (insulin-like growth factor 1 — IGF-1), зв'язуючого інсуліноподібного фактора росту білка 1 (insulin-like growth factor-binding protein 1 — IGFBP-1) та С-пептиду визначено як важливі предиктори розвитку рецидиву РПЗ [7]. Вплив цих пептидів запускає в клітинах тригерні каскади (PI3K/Akt, Ras/MAPK, mTOR, циклооксигеназа-2 та S6 кінази). Ці шляхи активують цілу низку генів/ензимів ліпогенезу, синтезу холестерину та стероїдогенезу [8, 9]. Деякі дослідження довели, що інсулін прискорює ліпогенез та стероїдогенез у клітинах РПЗ [10, 11]. У свою чергу, конгломерація адипоцитів створює ендокринний орган, який підвищує рівень не тільки інсуліну, але й IGF-1, естрогену та лептину; при цьому концентрації адипонектину та тестостерону знижуються. Доведено, що лептин може стимулювати проліферацію клітин та зниження апоптозу [12], а адипонектин справляє протилежну дію [13]. Гіперхолестеролемія є основним компонентом МС, що може стимулювати ріст пухлинних клітин РПЗ за рахунок ліпідних медіаторів запалення, таких як арахідонова кислота, ейкозаноїди, простаноїди та лейкотрієни, що може асоціюватися з розвитком біохімічного рецидиву після РПЕ [14].

МС за рахунок впливу на стероїдогенез та вироблення медіаторів запалення (фактор некрозу пухлин- α (tumor necrosis factor α — TNF- α), інтерлейкін-1 β (Interleukin (IL)-1 β), інтерлейкін-6 (IL-6), С-реактивний білок (C-reactive protein — CRP), лептин та адипонектин [15]), стимулює диференціювання остеокластів та кісткову резорбцію через активацію ліганду рецептора активатора NF- κ B (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand — RANKL) та остеопротегерину (osteoprotegerin — OPG) [16, 17]. Підвищення вироблення лептину на противагу зниженню секреції адипонектину адипоцитами сприяє рекрутингу до жирової тканини макрофагів [18], які, у свою чергу, потенціюють вплив прозапальних цитокінів на кістковий метаболізм [19]. Таким чином, ці механізми можуть стимулювати розвиток кісткових метастазів РПЗ.

Отже, МС шляхом прискорення ліпогенезу та стероїдогенезу, активації системи RANK/RANKL/OPG може нести загрозу розвитку біохімічних рецидивів та кісткових метастазів РПЗ після проведення РПЕ, але клінічно-достовірних даних з приводу такого впливу недостатньо. Це обґрунтовує актуальність подальших досліджень впливу МС на розвиток рецидивів локального РПЗ після РПЕ для оцінки його фундаментального та практичного значення під час комплексного підходу до лікування пацієнтів з РПЗ. Виходячи з викладеного, метою дослідження стала оцінка впливу МС на прогресування локального РПЗ середнього та високого РП після проведення РПЕ.

У дослідження включено 106 пацієнтів з доброякісними та злоякісними новоутвореннями передміхурової залози, що проходили стаціонарне лікування протягом 2015–2016 рр. на базі відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку МОЗ України та проходили подальше спостереження, діагностику та лікування протягом 5 років з моменту проведення РПЕ або аденомектомії/трансуретальної резекції передміхурової залози. Згідно з Гельсінською декларацією усі пацієнти були поінформовані та дали письмову згоду на залучення у дослідження та використання їх клініко-лабораторних даних у наукових цілях. У 81 пацієнта було верифіковано локальний РПЗ II–III стадії, Grade group (GG) 2–5; у 25 — доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ). Середній вік хворих становив $61,3 \pm 5,4$ року. Хворих було розподілено на 3 групи: 1-ша група — пацієнти із середнім РП РПЗ, GG 2–3; 2-га група — пацієнти з високим РП РПЗ, GG 4–5; контрольна група — пацієнти з ДГПЗ. Групи хворих додатково було розділено на підгрупи з відсутністю та наявністю МС.

Стадію пухлинного процесу визначали згідно з міжнародною класифікацією TNM (7-ме видання, 2009), згідно з консенсусом Міжнародного товариства урологічної патології 2014 р. ((International Society of Urological Pathology — ISUP) [20] та актуальними стандартами діагностики та лікування Європейської асоціації урологів (European Association of Urology — EAU), Національної загальної онкологічної мережі (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) та Європейського товариства медичної онкології (European Society for Medical Oncology — ESMO).

Усім хворим виконано фізикальне обстеження; проведено загально-клінічні, біохімічні лабораторні дослідження; застосовані інструментальні методи, спрямовані на уточнення стадії онкологічного процесу (СКТ органів грудної та черевної порожнин, магнітно-резонансна томографія малого тазу із контрастним підсиленням, остеосцинтиграфія, трансректальна мультифокальна біопсія передміхурової залози). Поряд із вищеперерахованими методами проводили ряд досліджень з метою виявлення МС згідно з критеріями «Adult Treatment Panel III»: визначали зріст, масу тіла, окружність талії, рівень артеріального тиску, наявність ішемічної хвороби серця та/або гіпертонічної хвороби, цукрового діабету. Рівень глікемії натщесерце, дослідження показників ліпідного обміну (рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності) проводили з використанням стандартних біохімічних методів.

Залежно від клінічних показань пацієнтам проведено: РПЕ зі стандартною тазовою лімфодисекцією або аденомектомію за Стаховським/трансуретальну резекцію передміхурової залози.

У динаміці проводили контрольні обстеження (до оперативного втручання та кожні 3 міс після його проведення), які включали загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, рівень загального ПСА (кож-

ні 3 міс); СКТ та остеосцинтиграфію проводили згідно зі стандартами NCCN, EAU та ESMO спостереження за пацієнтами після РПЕ. Необхідність проведення променевої терапії в ад'ювантному режимі на ложе передміхурової залози та лімфатичних вузлів малого таза визначали згідно з клініко-морфологічними показниками перебігу захворювання.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми Statistica 6.0. Достовірними вважали розбіжності $<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна клінічна характеристика хворих, а також клінічні та морфологічні особливості пухлин представлено в табл. 1. Пацієнти з локалізованим РПЗ, GG 2–3 становили 37,7%; GG 4–5 — 38,6%; пацієнти з ДГПЗ — 23,7%. Хірургічні краї резекції після РПЕ були негативними в усіх групах пацієнтів.

Таблиця 1
Загальна клініко-морфологічна характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Показники	Кількість хворих	
	n	%
Загальна кількість хворих	106	100,0
Пацієнти з РПЗ:	81	76,4
GG 2–3	40	37,7
GG 4–5	41	38,6
Пацієнти з ДГПЗ	25	23,7

Як відомо, у пацієнтів із МС поєднуються: центральне ожиріння, цукровий діабет, порушення ліпідного обміну, артеріальна гіпертензія. Згідно з критеріями «Adult Treatment Panel III», обов'язковим показником МС є центральне ожиріння (окружність талії у чоловіків >90 см) у поєднанні як мінімум двох з таких чотирьох чинників, як підвищення тригліцеридів $>1,7$ ммоль/л або специфічне лікування дисліпідемії; зниження ліпопротеїдів високої щільності $<1,29$ ммоль/л або специфічне лікування; підвищення систолічного (>139 мм.рт.ст.) та/або діастолічного (>89 мм.рт.ст.) артеріального тиску, або проведення антигіпертензивної терапії; підвищення рівня глюкози натщесерце $>5,6$ ммоль/л або раніше виявлений цукровий діабет II типу. Окрім загальних клінічних даних, визначали частоту ознак за Кетле (індекс маси тіла (ІМТ), $\text{кг}/\text{м}^2$): ≤ 16 — дефіцит маси тіла; $16,0$ – $18,5$ — недостатня; $18,5$ – $24,9$ — нормальна; $25,0$ – $30,0$ — надлишкова маса тіла (передожиріння); $30,0$ – $35,0$ — ожиріння I ступеня; $35,0$ – $40,0$ — ожиріння II ступеня; ≥ 40 — ожиріння III ступеня.

Нормальна маса тіла відмічена у 41 (38,6%) хворого, тоді як у решти 65 пацієнтів (61,4%) ІМТ ко-

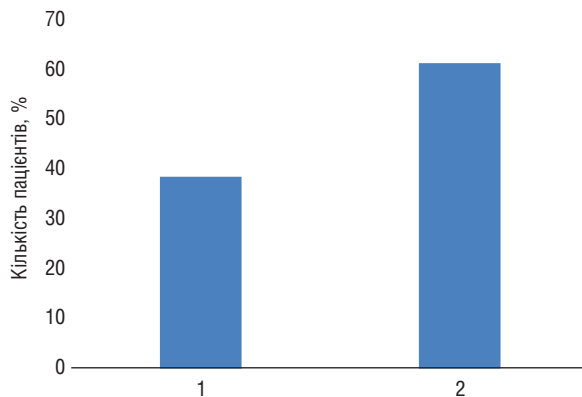


Рис. 1. Розподіл хворих залежно від ІМТ: 1 — ІМТ 18,5–24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; 2 — ІМТ 25,0–45 $\text{кг}/\text{м}^2$

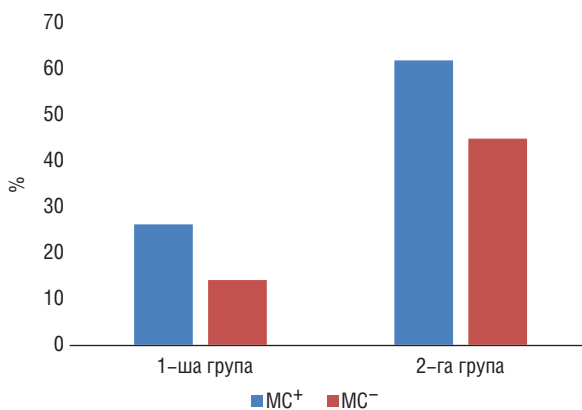


Рис. 2. Частота розвитку віддалених метастазів після РПЕ у хворих з наявністю або відсутністю МС

ливався від 25,0 до 45 $\text{кг}/\text{м}^2$, що свідчить про наявність ожиріння I–III ступенів (рис. 1).

Середні значення клініко-лабораторних показників хворих на РПЗ з наявністю або відсутністю МС наведені в табл. 2.

Після проведення пацієнтам РПЕ та аденомектомії/трансуретальної резекції передміхурової залози впродовж 5 років здійснювали активне спостереження, діагностику та лікування в рамках цього дослідження. Відмічено пролонгацію захворювання з розвитком кісткових метастазів у 26,3% пацієнтів 1-ї групи та 61,9% хворих 2-ї групи із МС+ на противагу пацієнтам з МС- (14,2 та 45,0% відповідно) (рис. 2).

Аналіз показників лабораторного обстеження пацієнтів після проведення РПЕ дозволив визначити частоту розвитку біохімічного рецидиву, про який свідчить двократне підвищення рівня ПСА $>0,2$ нг/мл у двох послідовних дослідженнях з інтервалом не менше ніж 1 раз на 6 тиж. Біохімічний рецидив після РПЕ реєстрували у 36,8% пацієнтів з МС+ 1-ї гру-

Таблиця 2

Розподіл і характеристика хворих на РПЗ згідно з критеріями МС

Пацієнти з локалізованим РПЗ	Окружність талії, см	Рівень у сироватці крові, ммоль/л			Систолічний/діастолічний артеріальний тиск, мм.рт.ст.
		Тригліцериди	Ліпопротеїди високої щільності	Глюкоза, натщесерце	
МС+ (n = 40)	106,2 ± 7,0	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,4	6,7 ± 1,6	143,0 ± 18,0 / 94,0 ± 7,0
МС- (n = 41)	82,3 ± 5,3	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	4,9 ± 0,9	125,0 ± 13,0 / 74,0 ± 5

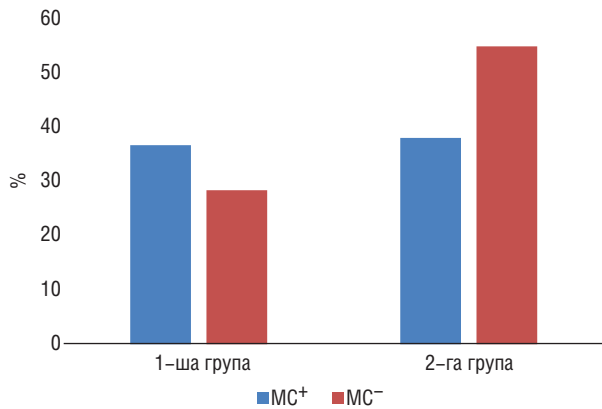


Рис. 3. Частота розвитку біохімічного рецидиву після РПЕ у хворих з наявністю або відсутністю МС

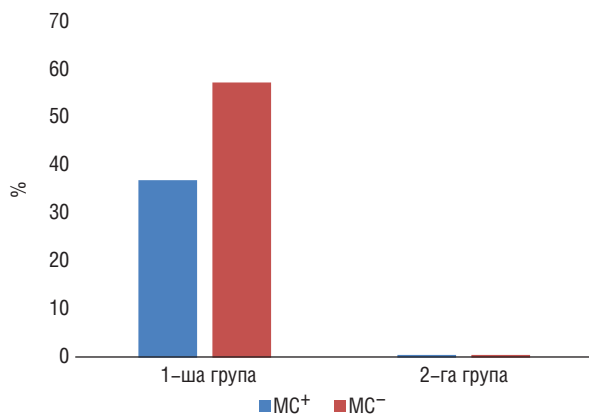


Рис. 4. Частота розвитку рецидиву РПЗ після РПЕ у хворих з наявністю або відсутністю МС

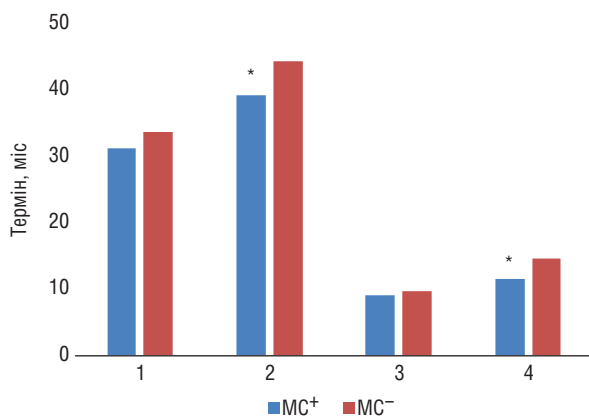


Рис. 5. Термін до настання біохімічного рецидиву та розвитку метастазів РПЗ у хворих з наявністю або відсутністю МС: 1 — пацієнти 1-ї групи з біохімічним рецидивом; 2 — пацієнти 1-ї групи з метастазуванням у кістки; 3 — пацієнти 2-ї групи з біохімічним рецидивом; 4 — пацієнти 2-ї групи з метастазуванням у кістки * $p < 0,05$ порівняно з показниками пацієнтів з МС⁻

пи та у 38,1% пацієнтів з МС⁺ 2-ї групи. За відсутності МС біохімічний рецидив спостерігали у 28,5% пацієнтів 1-ї групи та у 55,0% пацієнтів 2-ї групи (рис. 3).

Відмічено, що в групі пацієнтів із середнім РП РПЗ (GG 2–3) рецидиви РПЗ були відсутніми у 36,9% хворих з МС⁺ та у 57,3% пацієнтів з МС⁻, у той час як у 2-ї групі (GG 4–5) рецидиви РПЗ виникли у всіх пацієнтів, незалежно від наявності МС. У пацієнтів контр-

ольної групи з ДГПЗ даних про розвиток неопластичного процесу у передміхуровій залозі (незалежно від наявності або відсутності МС) не відмічено (рис. 4).

Окремим важливим критерієм оцінки впливу МС на прогресію РПЗ є визначення часу до настання рецидиву після РПЕ. За даними нашого дослідження, термін до настання біохімічного рецидиву РПЗ у пацієнтів 1-ї групи з МС⁺ становив — $31,2 \pm 0,7$ міс, з МС⁻ — $33,6 \pm 0,9$ міс. Метастазування у кістки скелету реєстрували у пацієнтів 1-ї групи з МС⁺ в середньому через $39,1 \pm 0,6$ міс, з МС⁻ — $44,3 \pm 0,5$ міс. Для пацієнтів з високим РП РПЗ (2-га група) аналогічні показники становили: час до настання біохімічного рецидиву РПЗ за наявності МС — 9,0 міс, за його відсутності — 9,7 міс; розвиток метастазів у кістки скелету хворих з МС відмічали в середньому через 11,6 міс, без МС — через 14,5 міс (рис. 5).

Таким чином, отримані результати підтверджують статистично значущий вплив МС на розвиток та прогресію кісткових метастазів РПЗ у пацієнтів обох досліджуваних груп, що пояснює роль МС у процесах ремоделювання кісткової тканини шляхом активації системи RANK/RANKL/OPG та відповідає даним наукової літератури [15–17]. Однак відмічена відсутність впливу МС на розвиток біохімічного рецидиву в обох досліджуваних групах пацієнтів.

Виходячи з наведених результатів, можна стверджувати, що МС може накладати певний відбиток на прогресію РПЗ. Наявність МС у хворих на локалізований РПЗ впливає на агресивність подальшого перебігу захворювання після проведення РПЕ, що суттєво впливає на якість та тривалість життя пацієнтів. Тому зростає інтерес до подальшого поглиблення досліджень у напрямку вивчення змін систем мікрооточення РПЗ на етапах промоції та прогресії пухлинного процесу та вивчення епігенетичних складових, як основи розвитку та прогресії неопластичних процесів передміхурової залози.

ВИСНОВКИ

1. Аналіз показників за індексом Кетле (визначення ІМТ) показав, що нормальну масу тіла відмічають у 38,6% хворих на РПЗ, ожиріння I–III ступенів — у 61,4%.

2. Відмічено статистично значущий вплив МС на термін до настання рецидиву захворювання та розвитку кісткових метастазів у пацієнтів як з середнім, так і з високим ризиком прогресії РПЗ після проведення РПЕ.

3. Виявлено, що МС клінічно-значущо не впливає на розвиток біохімічного рецидиву РПЗ після проведення РПЕ.

Робота виконувалася в рамках НДР «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельність клінічного перебігу гормонозалежних пухлин» (0117U002034) за фінансової підтримки Цільової програми наукових досліджень Відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології Національної академії наук України «Молекулярно-генетичні і

біохімічні механізми регуляції клітинних та системних взаємодій за фізіологічних та патологічних станів» (2017–2021).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Cancer in Ukraine, 2019–2020. Incidence, mortality, activities of oncological service. Bull Nat Cancer Registry Ukr, № 22, Kyiv, 2020.
2. International Agency for Research on Cancer -The Global Cancer Observatory - Prostate Cancer 2019. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf>.
3. Simmons MN, Stephenson AJ, Klein EA. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. Eur Urol 2007; **51** (5): 1175–84.
4. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. J Urol 2003; **169** (2): 517–23.
5. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer, Version 1. 2021.
6. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. J Natl Cancer Institute 2015; **107** (2): 284–91.
7. Ma J, Li H, Giovannucci E. Prediagnostic body-mass index, plasma C-peptide concentration, and prostate cancer-specific mortality in men with prostate cancer: a long-term survival analysis. Lancet Oncol 2008; **9** (11): 1039–47.
8. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, et al. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. Endocr Rev 2009; **30** (6): 586–623.
9. Mounier C, Posner BI. Transcriptional regulation by insulin: from the receptor to the gene. Can J Physiol Pharmacol 2006; **84** (7): 713–24.
10. Lubik AA, Gunter JH, Hendy SC, et al. Insulin increases de novo steroidogenesis in prostate cancer cells. Cancer Res 2011; **71** (17): 5754–64.
11. Lubik AA, Gunter JH, Hollier BG, et al. IGF2 increases de novo steroidogenesis in prostate cancer cells. Endocr Relat Cancer 2013; **20** (2): 173–86.
12. Huang CY, Yu HS, Lai TY, et al. Leptin increases motility and integrin up-regulation in human prostate cancer cells. J Cell Physiol 2011; **226** (5): 1274–82.
13. Collins CC, Volik SV, Lapuk AV, et al. Next generation sequencing of prostate cancer from a patient identifies a deficiency of methylthioadenosine phosphorylase, an exploitable tumor target. Mol Cancer Ther 2012; **11** (3): 775–83.
14. Iyer A, Fairlie DP, Prins JB, et al. Inflammatory lipid mediators in adipocyte function and obesity. Nat Rev Endocrinol 2010; **6** (2): 71–82.
15. Calder PC, Ahluwalia N, Browns F, et al. Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. Br J Nutr 2011; **106**: S1–S78.
16. Khosla S. Minireview. The OPG/RANKL/RANK system. Endocrinol 2001; **142**: 5050–5.
17. Campos RM, de Piano A, da Silva PL, et al. The role of pro/anti-inflammatory adipokines on bone metabolism in NAFLD obese adolescents: Effects of long-term interdisciplinary therapy. Endocrine 2012; **42**: 146–56.
18. Sierra-Honigmann MR, Nath AK, Murakami C, et al. Biological action of leptin as an angiogenic factor. Science 1998; **281**: 1683–6.
19. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. J Orthop Surg. Res. 2011, **6**, 30.
20. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system, Am J Surg Pathol 2016; **40** (2): 244–52.

METABOLIC SYNDROME AS A FACTOR OF PROSTATE CANCER PROGRESSION

E.O. Stakhovsky¹, A.V. Tymoshenko², O.A. Voilenko¹, Yu.V. Vitruk¹, O.A. Kononenko¹, V.F. Chekhun²

¹National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine

²R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. *Aim:* to assess the metabolic syndrome (MS) effect on progression of local prostate cancer (PC) with intermediate and high progression risk after radical prostatectomy (RP). **Object and methods:** The study included 106 patients with benign and malignant neoplasms of the prostate with the average age of 61.3 ± 5.4 years, who underwent inpatient treatment and follow-up at the National Cancer Institute. Eighty-one patients were diagnosed with local prostate cancer stage II–III, Grade group (GG) 2–5; 25 patients had benign prostatic hyperplasia (BPH). The patients were divided into 3 groups: 1 group — patients with intermediate progression risk, GG 2–3; group 2 — patients with high progression risk, GG 4–5; patients with BPH were in the control group. The patients underwent radical prostatectomy with standard pelvic lymph dissection or Stakhovsky adenectomy / transurethral resection of the prostate based on medical indications. Before the surgery and every 3 months after it, patients were examined using general clinical, biochemical and instrumental methods. Statistical analysis of the results was performed based on the approaches of variation statistics using Statistica 6.0 software. Differences at $p < 0.05$ were considered as statistically significant. **Results:** according to the international criteria for determining the MS, examined patients were divided into two groups: MS⁺ ($n = 52$; 49.0%) and MS⁻ ($n = 54$; 51.0%). In the patients with MS, disease prolongation with the development of bone metastases was registered in 26.3% patients in the group I (PC, GG 2–3) and in 61.9% patients in the group II (PC, GG 4–5) versus 14.2% (group I) and 45% (group II) patients without MS. In the group I, the time to bone metastasis appearance was 39.1 months in MS⁺ versus 44.3 months in MS⁻ patients. In the group II (patients with high progression risk), the development of bone metastases in MS⁺ and MS⁻ patients was registered after, respectively, 11.6 and 14.5 months post-operatively. **Conclusions:** the obtained results point to the impact of MS on the development of PC bone metastases. Meanwhile, MS does not affect the development of biochemical relapse in these patients.

Key Words: prostate cancer, metabolic syndrome, biochemical relapse, bone metastases.

Адреса для листування:

Тимошенко А.В.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: dr.tymoshenko@gmail.com

Одержано: 4.10.2021