

А. Тимошенко,
В. Мед,
О. Войленко,
Ю. Вітрук,
О. Стаховський,
О. Кононенко,
М. Пікуль,
Б. Гречко,
М. Кротевич,
Е. Стаховський

Національний інститут раку,
Київ, Україна

Ключові слова: рак передміхурової залози, кісткові метастази, діагностика, клініко морфологічні особливості.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.063>

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ КІСТКОВИХ МЕТАСТАЗІВ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: оцінити роль основних клініко-лабораторних, рентгенологічних та морфологічних методів прогнозування та діагностики кісткових метастазів (КМ) у хворих на рак передміхурової залози (РПЗ). **Об'єкт і методи:** в ретроспективне нерандомізоване дослідження включено 521 пацієнта із локалізованим РПЗ, яким було проведено радикальну простатектомію (РПЕ) та здійснено спостереження до моменту розвитку КМ. Основна група включала 411 (78,8%) хворих з Grade group (GrG) 2–5, контрольна — 110 (21,2%) пацієнтів з GrG 1, у яких не спостерігали розвитку КМ. Всім хворим проводили стандартні фізичальні, клініко-лабораторні, рентгенологічні обстеження, морфологічні дослідження. Кожені 3 міс. післяопераційно визначали рівні загального простатспецифічного антигену (ПСА), кальцію, лужної фосфатази (ЛФ) у сироватці крові. **Результати:** в групах пацієнтів без КМ рівні загального ПСА становили при GrG 2,3 — 10,6, при GrG 4,5 — 21,6 нг/мл; з розвитком КМ — 19,8 та 25,7 нг/мл відповідно. Серед 411 пацієнтів з РПЗ GrG 2–5, периневральна інвазія (ПНІ) виявлена у післяопераційному матеріалі 197 хворих, у 25 (12,4%) з яких розвинулись КМ. За відсутності ПНІ КМ були виявлені за час спостереження у 5,9% пацієнтів. У пацієнтів із розвитком КМ рівень активності ЛФ в сироватці крові майже вдвічі перевищує такий у пацієнтів без метастазів незалежно від ініціальних показників ПСА. Рівні ЛФ, кальцію та гемоглобіну є чутливими лабораторними маркерами розвитку КМ у пацієнтів з радіологічно-підтвердженими КМ в порівнянні з пацієнтами без наявних КМ. Медіана часу до розвитку КМ склала 26 міс. у пацієнтів з GrG 2,3 та 16 міс. у пацієнтів GrG 4,5. **Висновок:** оцінка наявності ПНІ у післяопераційному гістологічному матеріалі, динаміки рівня загального ПСА, рівнів ЛФ, кальцію, гемоглобіну можуть бути використані для ефективного прогнозування розвитку КМ РПЗ.

Рак передміхурової залози (РПЗ) посідає друге місце за захворюваністю і п'яте за смертністю від злоякісних новоутворень чоловіків у всьому світі: 1 414 000 нових випадків та 375 304 летальних наслідки у 2020 р. [1]. Згідно даних GLOBOCAN 2020, РПЗ — найбільш часто діагностована онкологічна патологія у 112 країнах і основна причина смерті від онкологічних захворювань у 48 [2]. Найбільш частим осередком розвитку метастазів є кісткова тканина. До 70% пацієнтів з рецидивом РПЗ після радикального лікування або первинно-метастатичних хворих на РПЗ мають поодинокі або множинні метастатичні вогнища у кістковій тканині. Вважають, що приблизно у 90% чоловіків із прогресуючим РПЗ розвиватимуться кісткові метастази (КМ). Це було продемонстровано при аутопсії 1589 чоловіків, які мали на час аутопсії або в анамнезі РПЗ, що раніше піддавався лікуванню. Аналіз бази даних спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) у пацієнтів із

РПЗ IV стадії, який був діагностований з 1991 по 2009 рр., показав, що у 91,1% візуалізовано метастази в кістки скелету (у 80,2% — тільки КМ, 10,9% — метастази в кістки та внутрішні органи), у 2,8% відмічені метастатичні вогнища у лімфатичних вузлах, у 6,1% — вісцеральні метастази [3, 4]. Основними діагностичними методами при РПЗ є клінічні, лабораторні, рентгенологічні та патогістологічні. З метою рентген- та радіологічної діагностики (згідно актуальних стандартів лікування EAU, ESMO, NCCN guidelines) використовуються: комп'ютерна томографія (КТ) грудної та черевної порожнин з контрастним підсиленням, магнітно-резонансна томографія (МРТ) органів малого тазу, остеосцинтиграфія. Виключенням для використання остеосцинтиграфії без огляду на результати КТ є наявність у пацієнта високого ризику метастазування, а саме: Т3а і вище, рівень 8–10 за шкалою Глісона, рівень загального простат-специфічного антигену (ПСА) > 20 нг/мл.

Існують методи візуалізації КМ більш специфічні та чутливі, ніж остеосцинтиграфія чи рентгенографія, а саме MPT усього тіла та Fluciclovine-18 / Gallium-68 PSMA PET-КТ. Однак дані методи є високовартісними (як наслідок малодоступними пацієнтам в межах України) та не впроваджені як стандарт первинної діагностики РПЗ. Поряд із рентгенологічними використовують відомі лабораторні методи діагностики КМ. Зокрема, такі показники як: підвищення рівнів лужної фосфатази (ЛФ), паратгормону, гіперкальціємія є чутливими та специфічними під час клініко-рентгенологічної маніфестації КМ, а також можуть бути використані для ранньої діагностики КМ та як показання для проведення рентгенологічних і радіологічних методів візуалізації. Кілька параметрів, що пов'язані із активізацією кісткового метаболізму при розвитку резистентного до кастрації РПЗ (кістково-специфічна ЛФ, ЛФ, коригований N-телопептид сечі, помірний або відсутній біль, відсутність кістково-залежних подій (КЗП), тривалість часу від розвитку РПЗ до першого КМ) були визначені як індивідуальні прогностичні змінні для використання у загальній практиці, як показання до проведення рентгенологічного дообстеження та прогнозування подальшого розвитку захворювання. Не менш важливими методами прогнозування розвитку КМ є морфологічні характеристики пухлини, зокрема ступінь диференціювання за шкалою Глісона. Заслужують на увагу і додаткові показники більш агресивного перебігу РПЗ. Одним із потенційно значимих біомаркерів, який може бути пов'язаний із прогресуванням РПЗ, є перинеуральна інвазія (ПНІ). ПНІ в передміхуровій залозі має складний патогенез та є процесом, при якому злоякісно-трансформовані клітини інвазивно поширюються у перинеуральний простір, вздовж або навколо нерва, що може сприяти поширенню пухлини та погіршенню прогнозу захворювання, а саме підвищувати ризик розвитку біохімічного рецидиву (БР) та КМ. На сьогоднішній день, не існує єдиної думки щодо того наскільки ПНІ може бути пов'язана з прогресуванням РПЗ і яким чином це може вплинути на прогноз перебігу захворювання.

Кісткова тканина є унікальним та сприятливим мікросередовищем для депонування метастатичних пухлинних клітин, що забезпечує їх постійний розвиток та живлення. Згідно гіпотези “хибного кола”, яка була розроблена для пояснення процесу метастазування пухлинних клітин у кістки, розвиток КМ супроводжується взаємодією клітин РПЗ з остеобластами та остеокластами, що викликає остеолітичну, остеобластичну або змішану кісткову реакцію. Суто остеолітична відповідь характеризується руйнуванням нормальної кістки, що пов'язано з інактивацією остеобластів, та активацією остеокластів у мікросередовищі

злоякісно-трансформованих клітин та кісткової тканини. Остеолітичні ураження характеризуються “м'якими” ділянками пошкодження кістки, які можуть бути причиною розвитку патологічних переломів кісток. Остеобластична відповідь відноситься до процесу нового утворення кістки, якому не передують резорбція [5–7]. Одним із механізмів розвитку кісткових метастазів РПЗ є активація рецепторів ядерного фактора-каппа В (RANKL або TNFSF 11) — TNFRSF 11A (RANK) та TNFRSF 11B (остеопротергін), що є рецепторно-лігандною парою рецепторів сімейства TNF, які в свою чергу, виконують регуляторну функцію розвитку остеокластів та кісткового метаболізму [8]. Фактори, що стимулюють кісткову резорбцію, такі як прогестерон, вітамін D₃, паратгормон, інтерлейкіни -1, -11, -17, TNF-альфа прямо діють на остеобласти та індують експресію RANKL, який в подальшому зв'язується з рецепторами RANK на поверхні попередників остеокластів, тим самим спричиняючи пре-остеокластичну диференціацію в багатоядерні, зрілі остеокласти. Також RANKL відіграє важливу роль в тривалості життя та функціонуванні остеокластів [9].

Метою дослідження було оцінити роль основних клініко-лабораторних, рентгенологічних та морфологічних методів прогнозування та діагностики КМ у пацієнтів із РПЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено ретроспективну оцінку клініко-лабораторних, рентгенологічних та радіологічних досліджень 521 пацієнта із локально-розповсюдженим РПЗ, що підлягали проведенню радикальної простатектомії (РПЕ). Пацієнти були розподілені на 2 дослідні групи з помірним (Grade group (GrG) 2,3) та високим ризиком (GrG 4,5) прогресії захворювання. Контрольну групу склали 110 пацієнтів з РПЗ GrG 1. Клінічна характеристика хворих представлена на *рис. 1*.

Всі включені у дослідження пацієнти проходили стаціонарне лікування на базі відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку в період з 2010 по 2020 р., з подальшим спостереженням протягом часу моменту проведення РПЕ до розвитку КМ. Пацієнти, у яких фіксували прогресію захворювання із розвитком КМ, переходили у фазу спостереження за виживаністю та продовжували лікування згідно стандартів поза межами дослідження. Контроль перебігу захворювання проводили 1 раз на 12 тиж. Стадію пухлинного процесу визначали за міжнародною класифікацією TNM (7-ме (2009) видання), згідно консенсусу міжнародної спільноти урологічної патології 2014 (ISUP) [10] та актуальних стандартів діагностики та лікування EAU, NCCN та ESMO. Усі пацієнти були поінформовані та дали письмову згоду на залучення у дос-

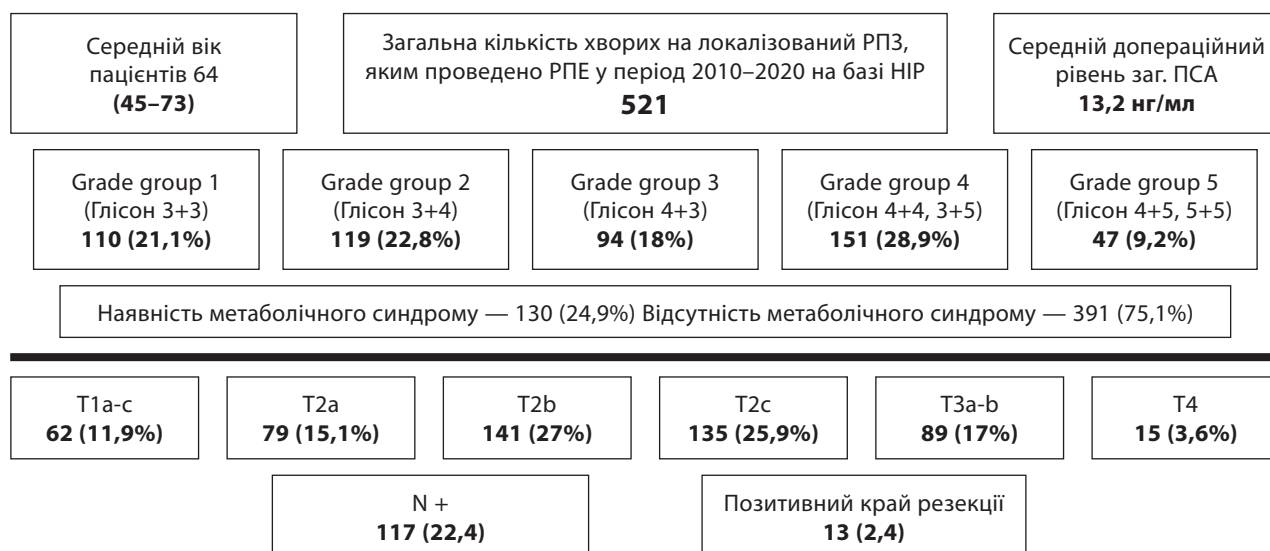


Рис. 1. Загальна характеристика пацієнтів, включених у дослідження

лідження і використання їх клініко-лабораторних та рентгенологічних даних у наукових цілях, згідно з Гельсінською декларацією.

Всім хворим проводили стандартні фізикальні, клініко-лабораторні, рентгенологічні (до проведення РПЕ та під час візуалізації прогресії із розвитком КМ) обстеження, морфологічні дослідження, визначали рівні загального ПСА, ЛФ, кальцію, гемоглобіну у сироватці крові; виконували КТ органів грудної, черевної порожнини, МРТ малого тазу із контрастним підсиленням, остеосцинтиграфію (згідно з NCCN guidelines), трансректальну мультифокальну біопсію передміхурової залози.

В динаміці діагностики, лікування та спостереження проводили контрольні обстеження пацієнтів до оперативного втручання, а також кожні 3 міс. (12 тиж.) післяопераційно, що включали: загальний та біохімічний аналізи крові, визначення рівня загального ПСА. КТ та остеосцинтиграфію проводили згідно стандартів лікування (NCCN, EAU та ESMO). Променеву терапію в ад'ювантному режимі не застосовували.

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

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Єдиним стандартизованим сироватковим маркером розвитку та прогресії РПЗ на даний момент є рівень загального ПСА. Саме оцінка ініціальних показників у пацієнтів з локалізованим РПЗ є важливим критерієм у виборі тактики лікування та визначенні прогностичної групи. Згідно даних щодо ініціальних рівнів загального ПСА перед РПЕ ми відмітили, що показники цього маркера були співставні зі ступенем диференціювання пухлин

за шкалою Глісона та клініко-рентгенологічною картиною перебігу захворювання. Середні показники ПСА при РПЗ GrG 2,3 та GrG 4,5 без розвитку КМ становили 10,6 та 21,6 нг/мл відповідно, з розвитком КМ — 19,8 та 25,7 нг/мл відповідно (табл. 1).

Таблиця 1

Середній ініціальний рівень загального ПСА залежно від групи ризику (Grade group) пацієнтів з РПЗ (n = 411)

Групи ризику	Наявність або відсутність КМ	ПСА, нг/мл
GrG 2, 3	–	10,6
	+	19,8
GrG 4, 5	–	21,6
	+	25,7

Одним із найважливіших критеріїв ефективності діагностики та лікування хворих на РПЗ є час до відновлення захворювання з розвитком БР та віддалених метастазів. У нашому дослідженні проведено оцінку часу до розвитку КМ у групах середнього та високого ризику згідно даних рентгенологічних та радіологічних методів обстеження. Медіана часу до розвитку КМ склала 26 міс. у пацієнтів з GrG 2,3 та 16 міс. у пацієнтів з GrG 4,5 (рис. 2). Ці дані підтверджують необхідність оцінювати прогностичні критерії та маркери, корелюючи їх з оцінкою за шкалою Глісона та прогностичними групами хворих на РПЗ (рівень загального ПСА, результати рентгенологічних та радіологічних обстежень). Варто додати, що прогресія захворювання (GrG 2–5) із розвитком БР та КМ відбулася у всіх пацієнтів із наявним метаболічним синдромом (МС). На противагу цьому, у 75,8% пацієнтів з РПЗ без МС прогресії захворювання не було відмічено. За наявності МС шанс розвитку КМ збільшується у пацієнтів з РПЗ

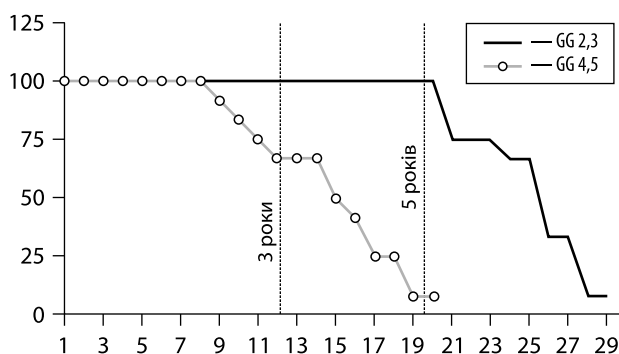


Рис. 2. Медіана часу до розвитку КМ у пацієнтів із РПЗ GrG 2–5

GrG 2,3 на 8,0%, у пацієнтів із GrG 4,5 — на 12,2% (табл. 2) [11]. У пацієнтів контрольної групи із GrG 1 не залежно від наявності МС в жодному випадку не було констатовано прогресію захворювання після РПЕ.

Після РПЕ оцінювали наявність ПНІ в післяопераційному матеріалі 411 пацієнтів із РПЗ GrG 2–5. ПНІ виявлено у 197 (47,9%) випадках. Серед груп високого ризику (GrG 4,5) ПНІ була виявлена у 161 (39,2%) пацієнта, в той час як при GrG 2,3 — у 36 (8,7%). У когорті пацієнтів із наявністю ПНІ БР діагностовано у 67 (34,0%) осіб. У той самий час, у пацієнтів без ПНІ БР виявили у 33, що становить 17,0% від загальної кількості пацієнтів без ПНІ. В свою чергу, КМ виявлено у 25 (12,4%) хворих з ПНІ на противагу пацієнтам без ПНІ, де КМ діагностовано у 12 (5,9%) хворих.

Встановлено, що у пацієнтів із розвитком КМ рівень активності ЛФ в сироватці крові майже вдвічі перевищує такий у пацієнтів без метастазів незалежно від ініціальних показників ПСА (ПСА < 20 нг/мл: ЛФ $345,0 \pm 109,9$ од. при КМ⁺ проти $169,4 \pm 61,3$ од. при КМ⁻; ПСА 20–50 нг/мл: ЛФ $322,0 \pm 146,2$ од. при КМ⁺ проти $181,3 \pm 75,1$ од. при КМ⁻). Проведено також визначення 3 показників сироватки крові, які рекомендовані для ранньої лабораторної діагностики КМ РПЗ [12, 13]. Підтверджено дані фахової літератури, що рівні ЛФ, кальцію та гемоглобіну є чутливими лабораторними маркерами розвитку КМ у пацієнтів з радіологічно-підтвердженими КМ в порівнянні з пацієнтами без наявних КМ.

Відомо, що розвиток КМ є одним із найважливіших факторів, які впливають на тривалість життя

хворих на РПЗ та зумовлюють клінічний підход до їх лікування. Численні симптоми, пов'язані із розвитком КМ, до того ж негативно впливають на якість життя [14, 15]. Тому рання діагностика та прогнозування розвитку КМ важливі для оптимізації або початку превентивного лікування пацієнтів, що дозволяє збільшити тривалість життя при його покращенні. Раннє виявлення КМ може допомогти прийняти вірне клінічне рішення на основі лабораторної, рентгенологічної, клінічної (симптоматичної) оцінки пацієнта.

Як згадувалось вище [12], RADAR Group рекомендує стратегії раннього виявлення метастазів у пацієнтів з РПЗ; до найбільш чутливих лабораторних показників відносять рівень ЛФ, кальцію, поєднання показників гемоглобіну та ЛФ. Коли клінічно незначимі мікрометастази заповнюють метастатичні ніші кісткової тканини та продукують ПСА, відбувається стимуляція продукції ЛФ, підвищується рівень кальцію; шляхом активації паранеопластичних явищ знижується рівень гемоглобіну сироватки крові. Постульовано високу діагностичну цінність перелічених маркерів, але виключно за наявності КМ [13]. У нашому дослідженні також показано, що рівні ЛФ, кальцію, гемоглобіну та загального ПСА є високочутливими лабораторними показниками у пацієнтів із високим ризиком прогресії захворювання (високий ступінь за шкалою Глісона, ПСА > 20 нг/мл), але не можуть бути використані як маркери раннього прогнозування розвитку КМ РПЗ. Варто також зазначити, що одним із клінічних факторів, який впливає на агресивність перебігу РПЗ з раннім розвитком КМ, є МС [11].

Поряд із морфологічним визначенням ступеня диференціювання за Глісоном як рутинного чинника прогнозування перебігу захворювання, морфологи виділяють наявність ПНІ [16–18]. Результати нашого дослідження показали, що ПНІ асоційована з високим ризиком та пришвидшенням розвитку БР та КМ, що підтверджує необхідність уважного та детального вивчення гістологічних препаратів при діагностиці РПЗ. Дані результати можуть бути корисними для розробки індивідуального підходу до лікування пацієнтів з РПЗ, враховуючи наявність або відсутність ПНІ.

З огляду на проаналізовані і досліджені методи діагностики КМ РПЗ, можна стверджувати, що єдиного якісного та високочутливого методу

Таблиця 2

Розподіл хворих залежно від наявності МС за розвитком БР та/або КМ

Групи пацієнтів	n (%)	МС ⁺ , n = 130			МС ⁻ , n = 391		
		КМ	БР без КМ	відсутність рецидиву	КМ	БР без КМ	відсутність рецидиву
РПЗ GrG 2,3, n (%)	213 (40,8)	13 (10,0)	41 (31,5)	0 (0,0)	8 (2,0)	29 (7,4)	177 (45,3)
РПЗ GrG 4,5, n (%)	198 (38,1)	20 (15,3)	56 (43,2)	0 (0,0)	12 (3,1)	46 (11,7)	119 (30,5)

прогнозування КМ РПЗ не існує. Тому, пошук та селекція методів молекулярно-біологічної діагностики КМ РПЗ з огляду на патофізіологічний механізм розвитку та метастазування цієї пухлини може покращити можливості прогнозування у пацієнтів з локалізованим РПЗ, що вплине на початок ранньої терапії, час до розвитку КМ та тривалість життя хворих цієї категорії.

ВИСНОВКИ

1. Наявність ПНІ у патогістологічному матеріалі РПЗ є негативним прогностичним чинником і пов'язана з підвищенням ризику розвитку БР та КМ, що погіршує прогноз захворювання.

2. Показники лабораторної діагностики, а саме рівні ЛФ, кальцію, гемоглобіну, загального ПСА є високочутливими, але не можуть бути використані для прогнозування розвитку КМ РПЗ.

3. З огляду на патогенез розвитку КМ РПЗ молекулярна діагностика є необхідним напрямком досліджень для прогнозування перебігу РПЗ у пацієнтів GrG2–5 після РПЕ.

Робота виконувалася в рамках НДР “Роль маркерів ремоделювання кісткової тканини у формуванні ступеня злоякісності найбільш розповсюджених гормонозалежних новоутворень” (0118U005468).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Wang L, Lu B, He M, *et al.* Prostate cancer incidence and mortality: global status and temporal trends in 89 countries from 2000 to 2019. *Frontiers in Public Health*, vol. 10, Article 811044, 16 Feb 2022. doi:10.3389/fpubh.2022.811044.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, *et al.* Global Cancer Observatory: Cancer Today. 2020–12. Available online at: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, *et al.* Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2015; **68** (2): 325–34. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.020.
4. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, *et al.* Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1589 patients. *Hum Pathol* 2000; **31** (5): 578–83. doi: 10.1053/hp.2000.6698.
5. Abou-Samra AB, Juppner H, Force T, *et al.* Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: A single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and

increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; **89**: 2732–6. doi: 10.1073/pnas.89.7.2732.

6. Westendorf JJ, Kahler RA, Schroeder TM. Wnt signaling in osteoblasts and bone diseases. *Gene* 2004; **341**: 19–39. doi: 10.1016/j.gene.2004.06.044.
7. Roodman GD. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1655–64. doi: 10.1056/NEJMra030831.
8. Clark EA, Brugge JS. Integrins and signal transduction pathways: the road taken. *Science (Washington DC)* 1995; **268**: 233–9. doi: 10.1126/science.7716514.
9. Harris SE, Harris MA, Mahy P, *et al.* Expression of bone morphogenetic protein messenger RNAs by normal rat and human prostate and prostate cancer cells. *Prostate* 1994; **24**: 204–11. doi: 10.1002/pros.2990240406.
10. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, *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. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
11. Stakhovsky EO, Tymoshenko AV, Chekhun VF, *et al.* Metabolic syndrome as a factor of prostate cancer progression. *Oncology* 2021; **23** (3): 144–8. (in Ukrainian)
12. Crawford ED, Stone NN, Yu EY, *et al.* Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014; **83** (3): 664–9. doi:10.1016/j.urology.2013.10.026.
13. Nørgaard M, Jensen AO, Jacobsen JB, *et al.* Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010; **184** (1): 162–7. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.034.
14. Resnick MJ, Penson DF. Quality of life with advanced metastatic prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2012; **39** (4): 505–15. doi: 10.1186/s12904-018-0381-6.
15. Colloca G, Venturino A, Governato I, *et al.* Incidence and correlates of fatigue in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Genitourin Cancer* 2016; **14** (1): 5–11. doi: 10.1016/j.clgc.2015.07.023.
16. Niu Y, Förster S, Muders M. The role of perineural invasion in prostate cancer and its prognostic significance. *Cancers (Basel)* 2022; **14** (17): 4065. doi: 10.3390/cancers14174065.
17. Delahunt B, Murray JD, Steigler A, *et al.* Perineural invasion by prostate adenocarcinoma in needle biopsies predicts bone metastasis: Ten year data from the TROG 03.04 RADAR Trial. *Histopathology* 2020; **77** (2): 284–92. doi: 10.1111/his.14107.
18. Zhang LJ, Wu B, Zha ZL, *et al.* Perineural invasion as an independent predictor of biochemical recurrence in prostate cancer following radical prostatectomy or radiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2018; **18**: 5. doi: 10.1186/s12894-018-0319-6.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF BONE METASTASES DIAGNOSIS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

A. Tymoshenko, V. Med, O. Voylenko, Yu. Vitruk, O. Stakhovskiyi, O. Kononenko, M. Pikul, B. Grechko, M. Krotevych, E. Stakhovskiyi

National Institute of Cancer, Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to highlight the current clinical, laboratory and morphological methods of prediction and diagnosis of bone metastases (BM) in the prostate cancer (PC) patients. **Objects and methods:** in the prospective non randomized clinical study were included 521 patients with localized PCR, that underwent radical prostatectomy (RP) and were observed until the development of BM. Main group included 411 (78.8%) patients with Grade

group (GrG) 2–5, control group — 110 (21.2%) patients with GrG 1 that hadn't progression of the disease with development of BM. We evaluated all relevant clinical, laboratory, morphology indicators and predictors of PCR BM development. Every 3 months postoperatively, the levels of total PSA, calcium, and alkaline phosphatase (ALP) in blood serum were determined. **Results:** according to the data of the initial levels of total PSA in all studied groups, the average levels in GrG 2,3 and GrG 4,5 without the development of BM were 10.6 and 21.6 ng/ml; in GrG 2,3 and GrG 4,5 with the development of BM — 19.8 and 25.7 ng/ml. Among 411 PCR patients with GrG 2–5, perineural invasion (PNI) was detected in postoperative material in 197 patients, among whom 25 (12.4%) developed BM as opposed to 12 (5.9%) patients with BM without PNI. In patients with the development of CM, the level of LF activity in blood serum is almost twice as high as in patients without metastases, regardless of the initial PSA values. LF, calcium, and hemoglobin levels are sensitive laboratory markers of CM development in

patients with radiologically confirmed CM compared with patients without CM. The median time to the development of BM was 26 months in patients with GrG 2,3 and 16 months in patients of the GrG 4,5. **Conclusion:** total assessment of PNI in post-surgery histological material, PSA level, ALP level, calcium, hemoglobin can be an effective tool for predicting risk of PCR BM development.

Key words: prostate cancer, bone metastases, diagnosis, clinico-morphological features.

Адреса для листування:

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

Одержано: 20.03.2023