

А.В. Тимошенко

# Особливості впливу метаболічного синдрому на агресивність перебігу раку передміхурової залози

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку», Київ, Україна

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

Одержано 31.07.2023

Прийнято до друку 9.08.2023

DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.50-2.30779

**Мета дослідження** — вивчення особливостей клініко-морфологічного перебігу раку передміхурової залози (РПЗ) у хворих з метаболічним синдромом (МС) та його впливу на розповсюдження метастатичного процесу. **Матеріали та методи.** У дослідженні включено 79 хворих на місцево-поширений РПЗ, які проходили стаціонарне лікування в період 2015–2020 рр. в умовах відділення пластичної та реконструктивної онкоурології ДНП «Національний інститут раку» та проходять подальше амбулаторне спостереження, діагностику та лікування протягом часу до розвитку кісткових метастазів (КМ) з моменту проведення радикальної простатектомії (РПЕ), серед яких МС діагностовано у 40 (50,6%) та його відсутність — у 39 (49,4%). Середній вік хворих становив 69 (59–80) років. Пацієнти, що взяли участь у дослідженні, з наявним МС розподілені на 2 досліджувані групи: 17 (21,5%) з помірним (Grade group 2, 3) та 23 (29,1%) з високим ризиком (Grade group 4, 5) прогресії захворювання, на противагу пацієнтам без МС: 20 (25,3%) з Grade group 2, 3 та 19 (24,1%) з Grade group 4, 5. Середній ініціальний рівень загального простатспецифічного антигену (ПСА) у хворих з МС та Grade group 2, 3 становив 16,35 нг/мл, Grade group 4, 5 — 23,75 нг/мл. У хворих без МС з Grade group 2, 3 — 14 нг/мл, Grade group 4, 5 — 21,45 нг/мл. **Результати.** Серед 79 учасників дослідження після проведеної РПЕ у 35 (44,3%) діагностовано розвиток кісткових та вісцеральних метастазів, на противагу 44 (55,7%) без метастазів. Серед 35 пацієнтів із розвитком КМ — 27 (77,1%) з МС, у 8 (22,9%) — ознаки МС відсутні. У 17 (48,5%) пацієнтів КМ поєднані з вісцеральними метастазами, при тому що МС виявлено у переважній більшості цієї когорти хворих — 11 (64,7%). Із 37 хворих у підгрупі помірного ризику (Глісон 7 (3+4, 4+3)) КМ розвинулися у 12 (32,4%) пацієнтів та у 25 (67,6%) КМ не виявлено. Співвідношення наявності МС було наступним: 7 (18,9%) до 5 (13,5%) відповідно. Аналізуючи підгрупу з 42 хворих високого ризику (Глісон 8, 9), КМ виявили у 23 (54,7%) та їх відсутність — у 19 (45,3%), відповідно МС виявлено у 20 (47,6%) та 9 (21,4%) хворих. Середні ініціальні показники загального ПСА у підгрупі помірного ризику (Глісон 3+4, 4+3) хворих з КМ та МС становили 16,35 (14,1–18,9) нг/мл, відсутністю МС 14,05 (12,7–18,6) нг/мл. Рівень лужної фосфатази (ЛФ) на момент розвитку КМ у пацієнтів з МС — 233,55 (214–240) Од/л, без МС — 230,85 (212–237) Од/л. Показники кальцію з МС — 2,47 (2,41–2,52) ммоль/л та відсутністю МС — 2,34 (2,29–2,41). Показники гемоглобіну були істотно зниженими у хворих з КМ та МС — 93,85 (91–94) г/л, при відсутньому МС — 95,45 (93–99) г/л. У підгрупі високого ризику (Глісон 8, 9) ініціальні показники загального ПСА з КМ та МС становили 23,75 (20–28,1) нг/мл, з відсутністю МС — 21,45 (19,8–24,4) нг/мл, що є показником агресивного диференціювання аденокарциноми та агресивного перебігу хвороби. Рівень ЛФ у пацієнтів з КМ та МС — 244,8 (235–250) Од/л, без МС — 237,4 (223–252) Од/л. Показники кальцію з МС — 2,67 (2,62–2,75) ммоль/л та відсутністю МС — 2,61 (2,48–2,69). Показники гемоглобіну були низькими у хворих з КМ та МС — 90,35 (86–99) г/л, за відсутності МС — 96 (90–102) г/л. **Висновки.** Клініко-лабораторна діагностика розвитку КМ РПЗ є актуальним методом моніторингу перебігу РПЗ у сучасній клінічній практиці. Наявність МС у хворих на РПЗ зумовлює агресивний перебіг хвороби з розвитком КМ у пацієнтів середнього та високого ризику прогресії порівняно з пацієнтами без МС. Пацієнти з наявністю МС мають бути включені в окрему групу хворих, що прогнозовано матимуть агресивніший перебіг захворювання та, як наслідок, гірший прогноз виживаності. Персоналізований підхід до діагностики та лікування хворих на РПЗ з МС вплине на підвищення тривалості та якості життя хворих на РПЗ.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози; метастатичний процес; радикальна простатектомія; метаболічний синдром.

## ВСТУП

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим найчастіше діагностованим злоякісним новоутворенням у чоловіків, за оцінками, у 2020 р. у світі його діагностовано у 1,4 млн пацієнтів [1, 2]. Одним із основних осередків розвитку метастазів при РПЗ є кісткова тканина. У близько 70% пацієнтів з розвитком рецидиву РПЗ після радикального лікування або первинно-метастатичних хворих на РПЗ відмічають поодинокі або множинні метастатичні вогнища в кістковій тканині. Дослідження показали, що у близько 90% чоловіків із прогресуючим РПЗ розвиватимуться метастази в кістки. Ця частота продемонстрована в дослідженні аутопсії 1589 чоловіків, в яких виявили або РПЗ під час аутопсії, або РПЗ в анамнезі, який раніше піддавався лікуванню [3, 4]. Окрім того, проведений аналіз бази даних SEER свідчить, що у більшості пацієнтів, у яких діагностований РПЗ IV стадії в період 1991–2009 рр., візуалізовано метастази в кістки скелета (91,1%) [3].

З огляду на агресивність перебігу РПЗ з кістковими метастазами (КМ), обмежений арсенал прогностичних маркерів та методів ранньої діагностики КМ, важливими питаннями

постають методи виявлення та превенція впливу факторів агресивного перебігу РПЗ та прогресуючих КМ. На сьогодні проводиться активний пошук потенційних маркерів ініціації розвитку КМ.

Одним із факторів, що впливає на прискорення метаболічної активності проліферації пухлинних клітин РПЗ, є метаболічний синдром (МС). МС утворює кластер метаболічних дисрегуляцій, включаючи резистентність до інсуліну, дисліпідемію, центральне ожиріння та артеріальну гіпертензію. Патологіологічні механізми впливу МС охоплюють кілька складних процесів, а саме резистентність до інсуліну, хронічне запалення, гормональну активацію та порушення метаболізму кісткової тканини, що є важливими факторами в агресивному перебігу РПЗ.

МС виступає промотором порушення балансу процесів кісткової ремодуляції, що являє собою відновлення кісткової тканини та включає утворення остеобластів та кісткової резорбції остеокластами (ОК). Зниження мінеральної щільності кісткової тканини виникає при зміні гормонального балансу у хворих на МС. Згідно з дослідженнями Гінзбурга, гормон

лептин, з яким пов'язаний розвиток ожиріння при МС, здатний пригнічувати процес формування кісткової тканини [5]. Вплив хронічного запалення, а саме прозапальні цитокіни (інтерлейкін (IL)-6 і т.д.) впливають на кістковий обмін шляхом стимулювання активності та диференціювання остеокластів, що призводить до втрати об'єму кісткової тканини [6]. Інсулін стимулює синтез кісткового матриксу та утворення хряща, що вважається одним із ключових гормонів у нормальному метаболізмі кісткової тканини [7]. Інсулін також підвищує всмоктування кальцію в кишечнику. Однак тривала гіперінсулінемія та гіперглікемія призводять до запуску катаболічних процесів, а саме виникнення від'ємного балансу кальцію шляхом зниження реабсорбції його в ниркових каналцях, як наслідок, гіпокальціємія стимулює утворення остеокластів та їх проліферацію [8], також в умовах гіпокальціємії вітамін D підвищує резорбцію кістки, активуючи та посилюючи диференціювання остеокластів [9]. Усі описані вище процеси є наслідком метаболічного катаболізму кісткової тканини при МС, отже, порушення гомеостазу процесів остеобластогенезу та остеокластогенезу викликає демінералізацію кістки, що знижує її щільність та створює ніші для розвитку метастатичних вогнищ. Ці ніші займають мікрометастази РПЗ, де створюється сприятливе середовище для їх розвитку, росту та метастазування.

Доказові бази в наведених вище дослідженнях продемонстрували прямий зв'язок між МС і порушенням кісткового метаболізму, що є привабливим станом кісткової тканини для екстравазації метастазів РПЗ в демінералізованих нішах кістки та швидкого росту злоякісно-трансформованих клітин, тому актуальність визначення впливу МС на кісткову тканину у хворих з КМ РПЗ є вагомою в розрізі превенції, ранньої діагностики і терапії цього комплексного патологічного стану.

**Мета:** дослідження особливостей клініко-морфологічного перебігу РПЗ у хворих з МС та його впливу на поширення метастатичного процесу.

## ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено ретроспективне нерандомізоване клінічне дослідження 79 хворих на місцево-поширений РПЗ, серед яких у 40 (50,6%) діагностовано МС та його відсутність — у 39 (49,4%). Середній вік хворих становив 69 (59–80) років. Пацієнти, що взяли участь у дослідженні, з наявним МС розподілені на 2 досліджувані групи: 17 (21,5%) з помірним (Grade group 2, 3) та 23 (29,1%) з високим ризиком (Grade group 4, 5) прогресії захворювання, на противагу пацієнтам без МС: 20 (25,3%) з Grade group 2, 3 та 19 (24,1%) з Grade group 4, 5. Середній ініціальний рівень загального простатспецифічного антигену (ПСА) у хворих з МС та Grade group 2, 3 становив 16,35 нг/мл, Grade group 4, 5 — 23,75 нг/мл. У хворих без МС з Grade group 2, 3 — 14 нг/мл, Grade group 4, 5 — 21,45 нг/мл. Згідно з категорією T за класифікацією TNM пацієнти розподілені наступним чином: T1a-c — 1 (1,2%); T2a — 7 (8,8%); T2b — 10 (12,6%); T2c — 21 (26,5%); T3a-b — 35 (44,3%); T4 — 5 (6,3%). Проведена морфологічна оцінка післяопераційного ураження видалених тазових лімфатичних вузлів: pN0 — 68 (86%), pN1 — 11 (14%).

Пацієнти проходили стаціонарне лікування в період з 2015–2020 рр. в умовах відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку та проходять подальше амбулаторне спостереження, діагностику та лікування протягом часу до розвитку КМ з моменту проведення радикальної простатектомії (РПЕ). Хворі, у яких фіксувалася прогресія захворювання із розвитком КМ, переходили у фазу спостереження за виживаністю та продовжували лікування згідно зі стандартами лікування поза межами дослідження. Стадію пухлинного процесу визначали згідно з міжнародною класифікацією TNM (7-ме (2009) видання), морфологічне стадіювання проводилося згідно з консенсусом Міжнародного товариства урологічної патології 2014 (International

Society of Urological Pathology — ISUP) [10] 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). МС синдром діагностували згідно з критеріями «Adult Treatment Panel III»: визначали зріст, масу тіла, окружність талії, рівень артеріального тиску (АТ), наявність ішемічної хвороби серця та/або гіпертонічної хвороби, цукрового діабету. Рівень глікемії натше, дослідження показників ліпідного обміну (рівень тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ)) проводили з використанням стандартних біохімічних методів. Усі пацієнти поінформовані та дали письмову згоду на залучення в дослідження і використання їх клініко-лабораторних та рентгенологічних даних у наукових цілях згідно з Гельсінською декларацією.

Усім хворим проведено стандартні фізикальні, клініко-лабораторні обстеження, морфологічні дослідження, рентгенологічні методи обстеження (до проведення РПЕ та під час візуалізації прогресії із розвитком КМ): визначення рівня загального ПСА, тестостерону, рівня кальцію, лужної фосфатази, гемоглобіну сироватки крові, комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної, черевної порожнини, магнітно-резонансну томографію (МРТ) малого таза із контрастним підсиленням, остеосцинтиграфію (згідно з NCCN guidelines), трансректальну мультифокальну біопсію передміхурової залози.

У динаміці діагностики, лікування та спостереження пацієнти проводилися контрольні обстеження до оперативного втручання, та кожні 3 міс після операції, що включали визначення рівня загального ПСА, показників загального аналізу крові, біохімічного аналізу крові, зокрема рівня лужної фосфатази, кальцію, гемоглобіну. КТ та остеосцинтиграфію проводили згідно зі стандартами лікування NCCN, EAU та ESMO. Променева терапія в ад'ювантному режимі не проводилася. Статистичну обробку результатів здійснювали з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програми Statistica 6.0. Кореляційний аналіз проводили за допомогою розрахунку коефіцієнта кореляції Пірсона. Достовірними вважали розбіжності <0,05.

## РЕЗУЛЬТАТИ

Серед 79 учасників дослідження, після проведеної РПЕ, у 35 (44,3%) діагностовано розвиток кісткових та вісцеральних метастазів, на противагу 44 (55,7%) без метастазів. Серед 35 пацієнтів із розвитком КМ — 27 (77,1%) з МС, у 8 (22,9%) — ознаки МС відсутні. У 17 (48,5%) пацієнтів КМ поєднані з вісцеральними метастазами, при тому що МС виявлено у переважній більшості цієї когорти хворих — 11 (64,7%).

Із 37 хворих у підгрупі помірного ризику (Глісон 7 (3+4, 4+3) КМ розвинулися у 12 (32,4%) пацієнтів та у 25 (67,6%) КМ відсутні. Співвідношення наявності МС було наступним: 7 (18,9%) до 5 (13,5%) відповідно.

Аналізуючи підгрупу з 42 хворих високого ризику (Глісон 8, 9) КМ виявили у 23 (54,7%) та їх відсутність — у 19 (45,3%), відповідно, наявність МС відмічено у 20 (47,6%) та 9 (21,4%) випадках.

Окрім співвідношення КМ та рівня Глісона, проведено аналіз рівнів основних клініко-лабораторних маркерів прогнозу, розвитку та прогресії КМ, таких як рівні загального ПСА, лужної фосфатази, кальцію та гемоглобіну.

Згідно з отриманими результатами, середні ініціальні показники загального ПСА у підгрупі помірного ризику (Глісон 3+4, 4+3) хворих з КМ та МС становили 16,35 (14,1–18,9) нг/мл, з відсутністю МС — 14,05 (12,7–18,6) нг/мл. Рівень лужної фосфатази на момент розвитку КМ у пацієнтів з МС — 233,55 (214–240) Од/л, без МС — 230,85 (212–237) Од/л. Показники кальцію з МС — 2,47 (2,41–2,52) ммоль/л та відсутності МС — 2,34 (2,29–2,41). Показники гемоглобіну були

Таблиця. Клініко-лабораторна характеристика учасників дослідження

Глісон, n (%)	МС+, n (%)	МС-, n (%)	Трубчасті		Кісткові метастази			Вісцеральні органи (легені, печінка) та кістки		Лімфатичні вузли (газові, заочеревинні), вісцеральні органи та кістки		Відсутні метастази		Ініціальні показники		Лабораторні показники (на момент розвитку метастазів)							
			МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	МС+	МС-	Загальний ПСА, нг/мл	Лужна фосфатаза, Од/л	Кальцій, ммоль/л	Гемоглобін, г/л					
																			МС+	МС-	МС+	МС-	МС+
(3+4) 7	31 (39,2)	11 (13,9)	20 (25,3)	-	1	-	-	5	2	-	-	-	1	5	18	16,9	15,0	236,8	228,0	2,45	2,37	93,8	94,5
(4+3) 7	6 (7,6)	6 (7,6)	-	-	1	-	-	2	1	-	-	1	-	2	15,8	13,1	230,3	233,7	2,49	2,31	93,9	96,4	
(4+4) 8	33 (41,8)	15 (19,0)	18 (22,8)	3	-	-	-	10	3	2	-	3	1	8	9	26,1	20,4	241,5	228,1	2,66	2,60	92,5	98,1
(5+4) 9	9 (11,4)	8 (10,0)	1 (1,3)	2	-	2	-	3	-	1	5	3	1	1	1	21,41	22,5	248,1	246,7	2,69	2,63	88,2	93,9
(5+5) 10	(0,0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Загальна кількість кість	79 (100,0)	40 (50,6)	39 (49,4)	5	2	2	0	20 35 (27/8) (44,3%)	6	2	1	9	5	14 44 (14/30) (55,7%)	30	20,05	17,75	239,18	234,1	2,57	2,47	92,1	95,7

істотно зниженими у хворих з КМ та МС — 93,85 (91–94) г/л, при відсутності МС — 95,45 (93–99) г/л.

У підгрупі високого ризику (Глісон 8, 9) ініціальні показники загального ПСА з КМ та МС — 23,75 (20–28,1) нг/мл, з відсутністю МС 21,45 (19,8–24,4) нг/мл, що є показником агресивного диференціювання аденокарциноми та агресивного перебігу захворювання. Рівень лужної фосфатази у пацієнтів з КМ та МС — 244,8 (235–250) Од/л, без МС — 237,4 (223–252) Од/л. Показники кальцію з МС — 2,67 (2,62–2,75) ммоль/л та відсутністю МС — 2,61 (2,48–2,69). Показники гемоглобіну були низькими у хворих з КМ та МС — 90,35 (86–99) г/л, при відсутності МС — 96 (90–102) г/л. Результати дослідження представлені в таблиці.

В обох досліджуваних групах ініціальні показники лужної фосфатази, кальцію, гемоглобіну коливалися в межах норми, тому аналіз цих показників проводився на момент наявності КМ. Результати дослідження підтверджують роль МС як одного з ключових факторів впливу на агресивний перебіг РПЗ із розвитком КМ. МС позначається на зміні діагностичних показників перебігу патологічного процесу в бік клінічно-значимого підвищення основних лабораторних та морфологічних маркерів прогресії КМ РПЗ.

## ДИСКУСІЯ

МС стимулює розвиток гормональної дисрегуляції, інсулінорезистентності та порушення метаболізму кісткової тканини, що створює передумови для агресивного перебігу РПЗ.

Вивчаючи механізми впливу МС на розвиток та агресивність РПЗ, аналізуючи прогностичні та діагностичні маркери перебігу РПЗ, слід зазначити, що зміни метаболічного профілю клітин хворих на РПЗ зумовлюють розвиток метастатичного процесу. Саме за рахунок стимуляції ліпо- та глікогенезу, розвитку ранньої інсулінорезистентності, внаслідок хронічного підвищення рівня лептину, хемерину зі зниженням рівня адипонектину та оментину порушується тканинний стероїдогенез у бік стимуляції андрогенної активності, що впливає на активну проліферацію клітин РПЗ як у первинному, так і метастатичних сайтах. Вплив компенсаторної гіперінсулінемії внаслідок перманентного гіперглікемічного стану призводить до запуску кatabолічних процесів, що зумовлює виникнення від'ємного балансу кальцію та зниження реабсорбції його в ниркових каналцях. У кістковій тканині порушується процес ремоделювання та переважає процес остеокластогенезу над остеобластогенезом. Поступове зменшення об'єму кісткової

тканини та активна проліферація клітин РПЗ у сприятливих для КМ «нішах» призводить до промоції патологічних каскадів розвитку РПЗ, що викликає підвищення рівня основних клініко-лабораторних маркерів розвитку РПЗ та КМ.

Результати нашого дослідження довели клінічно-значиму залежність впливу МС на маніфестацію КМ РПЗ. Середні показники загального ПСА, лужної фосфатази, кальцію були вищими у всіх учасників дослідження з ознаками МС на момент розвитку КМ порівняно з пацієнтами із відсутністю МС. У всіх пацієнтів з розвитком КМ відмічали анемію Grade 1–2, що не залежало від наявності чи відсутності МС.

Тож МС відіграє надважливу роль у прогресії РПЗ в розрізі підвищення агресивності перебігу захворювання, порушення процесів метаболічного гомеостазу здорових тканин, ремоделювання кісткової тканини та підвищення вісцерального і кістково-метастатичного потенціалу клітин РПЗ.

## ВИСНОВКИ

Клініко-лабораторна діагностика розвитку КМ РПЗ є актуальним методом моніторингу перебігу РПЗ у сучасній клінічній практиці.

Наявність МС у хворих на РПЗ зумовлює агресивний перебіг захворювання з розвитком КМ у пацієнтів середнього та високого ризику прогресії порівняно з пацієнтами без МС. Пацієнти з МС мають бути включені в окрему групу хворих, що прогнозовано матимуть агресивніший перебіг захворювання та, як наслідок, гірший прогноз виживаності. Персоналізований підхід до діагностики та лікування хворих на РПЗ з МС вплине на підвищення тривалості та якості їх життя.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Culp, M. B., Soerjomataram, I., Efstathiou, J. A., Bray, F., & Jemal, A. (2020). Recent Global Patterns in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*, 77(1), 38–52. doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.005.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Parkin, D. M., Piñeros, M., Znaor, A., & Bray, F. (2021). Cancer statistics for the year 2020: An overview. *International Journal of Cancer*. doi: 10.1002/ijc.33588. Retrieved from pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33818764/.
- Gandaglia, G., Karakiewicz, P. I., Briganti, A., Passoni, N. M., Schiffmann, J., Trudeau, V., ... Sun, M. (2015). Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *European Urology*, 68(2), 325–334. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.020.
- Bubendorf, L., Schöpfer, A., Wagner, U., Sauter, G., Moch, H., Willi, N., ... Mihatsch, M. J. (2000). Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1589 patients. *Human Pathology*, 31(5), 578–583. doi: 10.1053/hp.2000.6698.
- An, H., Ma, D., Mei, Y., Wang, L., Maimaitiyming, A., Zhuo, T., ... Tao, N. (2022). Metabolic syndrome and metastatic prostate cancer correlation study, a real-world study in a prostate cancer clinical research center, Xinjiang, China. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 13, 1090763. doi: 10.3389/fendo.2022.1090763.

6. Yang, W., Pan, Q., Huang, F., Hu, H., & Shao, Z. (2022). Research progress of bone metastases: From disease recognition to clinical practice. *Frontiers in Oncology*, 12, 1105745. doi: 10.3389/fonc.2022.1105745.
7. Bo, W., Zhaoyu, Fu, & Xinyu, Wang (2022). A narrative review of diabetic bone disease: Characteristics, pathogenesis, and treatment. *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*, 13, 1052592. doi: 10.3389/fendo.2022.1052592.
8. Rowe, P., Koller, A., & Sharma, S. (2023). *Physiology, Bone Remodeling*. Retrieved from www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499863/.
9. Muresan, G. C., Hedesiu, M., Lucaciu, O., Boca, S., & Petrescu, N. (2022). Effect of Vitamin D on Bone Regeneration: A Review. *Medicina (Kaunas)*, 58(10), 1337. doi: 10.3390/medicina58101337.
10. Epstein, J. I., Egevad, L., Amin, M. B., Delahunt, B., Srigley, J. R., & Humphrey, P. A. (2016). 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. *American Journal of Surgical Pathology*, 40(2), 244–252. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.

### Features of the impact of metabolic syndrome on the prostate cancer aggressiveness

A.V. Tymoshenko

Nonprofit Organization National Cancer Institute, Kyiv, Ukraine  
RE Kavetsky Institute of experimental pathology oncology and radiobiology, National academy of science of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Summary.** The purpose of the study was to investigate the specifics of the clinical and morphological course of prostate cancer (PCa) in patients with metabolic syndrome (MS) and its influence on the spread of the metastatic process. **Materials and methods.** The study included 79 patients with locally advanced PCa who underwent inpatient treatment in the period from 2015 to 2020 in plastic and reconstructive department of National cancer institute of Ukraine and undergo further outpatient observation, diagnosis and treatment during the time before the development of bone metastasis (BM) from the moment of radical prostatectomy (RP), among which MS was diagnosed in 40 (50.6%) and absent in 39 (49.4%). The average age of the patients was: 69 (59–80) years. Patients participated in the study with existing MS were divided into 2 studied groups: 17 (21.5%) with moderate risk (Grade group 2, 3) and 23 (29.1%) with high risk (Grade group 4, 5) of disease progression, in contrast to patients without MS: 20 (25.3%) with Grade group 2, 3 and 19 (24.1%) with Grade group 4, 5. The average initial level of total PSA in patients with MS and Grade group 2, 3 was: 16.35 ng/ml, Grade group 4, 5 — 23.75 ng/ml. In patients without MS with Grade group 2, 3 — 14 ng/ml, Grade group 4, 5 — 21.45 ng/ml. **Results.** Among 79 study participants, after RP, 35 (44.3%) were diagnosed with the development of bone and visceral metastases, in contrast to 44 (55.7%) without metastases. Among 35 patients with the development of BM — 27 (77.1%) with MS, 8 (22.9%) — no signs of MS. BM was combined with visceral metastases in 17 (48.5%) patients, MS was found in most cases of this cohort of 11 (64.7%) patients. BM in the subgroup of moderate risk (Gleason 7 (3+4, 4+3) of 37 patients developed in 12 (32.4%) remained and in 25 (67.6%) BM was absent. The ratio

of the presence of MS was as follows: 7 (18.9%) to 5 (13.5%). Analyzing a subgroup of 42 high-risk patients (Gleason 8, 9), BM was present in 23 (54.7%) and absent in 19 (45.3%), respectively, the present MS was observed in 20 (47.6%) and 9 (21.4%) cases. The average initial indicators of the PSA in the subgroup of moderate risk (Gleason 3+4, 4+3) of patients with BM and existing MS was 16.35 (14.1–18.9) ng/ml, in patients without MS 14.05 (12.7–18.6) ng/ml. The level of AF (alkaline phosphatase) at the time of development of BM in substitution with MS — 233.55 (214–240) Units/l, without MS — 230.85 (212–237) Units/l. Calcium indicators with MS — 2.47 (2.41–2.52) mmol/l and without MS — 2.34 (2.29–2.41). Hemoglobin indicators were significantly reduced in patients with BM and MS — 93.85 (91–94) g/l, in the absence of MS — 95.45 (93–99) g/l. High-risk subgroup patients (Gleason 8, 9), initial indicators of the PSA with BM and present MS 23.75 (20–28.1) ng/ml, with absent MS 21.45 (19.8–24.4) ng/ml, which is an indicator of aggressive differentiation of adenocarcinoma and aggressive course of the disease. The level of AF in patients with BM and positive MS — 244.8 (235–250) U/l, without MS — 237.4 (223–252) U/l. Calcium indicators with MS — 2.67 (2.62–2.75) mmol/l and without MS — 2.61 (2.48–2.69). Hemoglobin indicators were low in patients with BM with presence of MS — 90.35 (86–99) g/l, with no MS — 96 (90–102) g/l. **Conclusions.** Clinical and laboratory diagnostics of the development of BM of PCa is an actual method of monitoring the course of PCa in modern clinical practice. The presence of MS in patients with PCa contributes to an aggressive course of the disease with the development of BM in patients with a moderate and high risk of progression compared to patients without MS. Patients with existing MS should be separated into different groups of patients who are predicted to have a more aggressive course of the disease and, as a result, a worse survival prognosis. A personalized approach to the diagnosis and treatment of patients with PCa with MS will increase the duration and quality of life of PCa patients.

**Key words:** prostate cancer; metastatic process; radical prostatectomy; metabolic syndrome.

Адреса для листування:

Тимошенко Андрій

03022, Київ, вул. Здановської Юлії, 33/43

Державне некомерційне підприємство «Національний інститут раку»

E-mail: dr.tymoshenko@gmail.com

Correspondence:

Andrii Tymoshenko

33/43 Yulia Zdanovska str., Kyiv, 03022

Nonprofit Organization National Cancer Institute

E-mail: dr.tymoshenko@gmail.com