



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 120344

(13) U

(51) МПК

G01N 33/53 (2006.01)

G01N 33/574 (2006.01)

A61B 10/02 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**(21)** Номер заявки: **u 2017 05011****(22)** Дата подання заявки: **08.06.2017****(24)** Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.10.2017****(46)** Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.10.2017, Бюл.№ 20****(72)** Винахідник(и):**Григоренко В'ячеслав Миколайович (UA),
Шуляк Олександр Владиславович (UA),
Вікарчук Марк Володимирович (UA),
Данилець Ростислав Олегович (UA)****(73)** Власник(и):**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ
УРОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ",
вул. Ю. Коцюбинського, 9-а, м. Київ, 04053
(UA)****(54) СПОСІБ ПРОГНОЗУВАННЯ ПЕРЕБІГУ КЛІНІЧНО МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ****(57) Реферат:**

Спосіб прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози включає оцінку даних обстеження хворих по групах ризику розвитку рецидиву раку передміхурової залози після радикальної простатектомії за D'Amico - низького, проміжного та високого. При цьому хворих групи високого ризику стадії cT3N0M0 додатково розподіляють на підгрупи низького ризику - за відсутністю даних за наявності інвазії в сім'яні міхурці (стадія cT3a), рівня простатспецифічного антигену <20 нг/мл, показника Глісона при біопсії ≤6 балів; проміжного - наявності лише одного із несприятливих факторів прогнозу - інвазії в сім'яні міхурці (стадія cT3b), рівня простатспецифічного антигену ≥20 нг/мл або показника Глісона ≥7 балів та високого - наявності двох або трьох вищевказаних негативних прогностичних факторів. При належності хворого до підгрупи проміжного ризику ймовірність розвитку рецидиву зростає в 3,5 рази, а у групи високого ризику - в 9,9 разів.

UA 120344 U

Корисна модель належить до медицини, зокрема до онкоурології, а саме до прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози.

Проблема раку передміхурової залози набула на сьогоднішній день особливої актуальності внаслідок неухильного зростання показників захворюваності та смертності, труднощів ранньої діагностики. За даними Міжнародного співтовариства з вивчення раку, щороку рак передміхурової залози діагностують у понад півмільйона чоловіків. У структурі захворюваності злоякісними пухлинами серед чоловіків в багатьох економічно розвинених країнах світу патологія посідає перше місце.

Оптимальним методом вибору лікування раку передміхурової залози, за відсутності регіонарних та віддалених метастазів, є проведення променевої терапії або радикального хірургічного лікування в об'ємі радикальної простатектомії. Радикальна простатектомія - найбільш розповсюджений метод лікування при клінічно локалізованому раку передміхурової залози (стадія cT2N0M0). Питання доцільності проведення радикальної простатектомії у хворих на місцево-розповсюджений рак передміхурової залози (стадія cT3N0M0) є дискусійним, оскільки в більш ніж половині випадків, після операції спостерігають розвиток біохімічного рецидиву, що вимагає призначення додаткової післяопераційної терапії. Тому актуальним залишається питання відбору хворих до проведення радикальної простатектомії та ад'ювантного лікування після операції.

Найбільш вагомими доопераційними факторами прогнозу раку передміхурової залози залишаються клінічні, зокрема рівень простатспецифічного антигену, ступінь диференціації пухлини за Глісоном в біопсійному матеріалі, клінічна стадія. Недоліком застосування стандартних прогностичних факторів є те, що самостійно вони недостатньо точно прогнозують ризик виникнення рецидиву після радикальної простатектомії і потребують комплексної оцінки.

Відома прогностична класифікація раку передміхурової залози за D'Amico [1], яка поділяє хворих в залежності від рівня простатспецифічного антигену, ступеня диференціації пухлини за Глісоном та клінічної стадії на 3 групи: низького, проміжного та високого ризику. При цьому групу низького ризику визначають при клінічній стадії T2a рівні простатспецифічного антигену до 10 нг/мл, показнику Глісона в біопсійному матеріалі 6 балів і менше, проміжного ризику - при клінічній стадії T2b рівні простатспецифічного антигену від 10 до 20 нг/мл, показнику Глісона 7 балів в біопсійному матеріалі, високого ризику - при клінічній стадії T2c і вище, рівні простатспецифічного антигену вище 20 нг/мл, показнику Глісона в біопсійному матеріалі 8 балів і вище.

Недоліком способу є те, що усіх хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози (стадія T3) відносять до групи високого ризику, незалежно від рівня доопераційного простатспецифічного антигену та ступеня диференціації за Глісоном в біопсійному матеріалі, хоча вказану групу хворих характеризують значною неоднорідністю і якщо у одних радикальна простатектомія ефективна, як самостійний метод лікування, то у інших спостерігають розвиток біохімічного рецидиву після оперативного втручання з прогресією пухлинного процесу.

В основу корисної моделі поставлена задача удосконалити спосіб прогнозування перебігу раку передміхурової залози шляхом розподілу хворих із клінічно встановленим місцево-розповсюдженим процесом - група високого ризику, стадія cT3N0M0 - на підгрупи, в залежності від стану основних доопераційних факторів, низький ризик - рівень простатспецифічного антигену < 20 нг/мл, ступінь диференціації пухлини за Глісоном в біопсійному матеріалі ≤ 6 балів, клінічна стадія - наявність чи відсутність інвазії в сім'яні міхурці (стадія cT3a); проміжний - за наявності лише одного із несприятливих факторів прогнозу - інвазія в сім'яні міхурці (стадія cT3b), рівень простатспецифічного антигену ≥ 20 нг/мл, Глісон ≥ 7 бал; високий - за наявності двох або трьох вищевказаних несприятливих прогностичних факторів, що дасть можливість більш персоналізовано підходити до вибору оптимальної тактики лікування у таких хворих, а також відображає очікуваний ризик розвитку рецидиву раку передміхурової залози після радикальної простатектомії. У хворих підгрупи низького ризику радикальна простатектомія розглядається як самостійний ефективний метод лікування, у хворих високого ризику хірургічне втручання можна розглядати лише як перший етап мультимодального лікування, з подальшим призначенням післяопераційної променевої та/або гормональної терапії. У хворих проміжного ризику для визначення необхідності проведення додаткового лікування необхідно додатково орієнтуватись на дані патоморфологічного дослідження видаленого після радикальної простатектомії препарату і, при наявності додаткових негативних прогностичних факторів (позитивний хірургічний край, периневральна інвазія пухлини, метастази в регіонарні лімфатичні вузли), такі хворі потребують проведення додаткового післяопераційного лікування.

Поставлена задача вирішується тим, що у способі прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози, що включає оцінку даних обстеження хворих по групах ризику розвитку рецидиву раку передміхурової залози після радикальної простатектомії за D'Amico - низького, проміжного та високого, згідно з корисною моделлю, хворих групи високого ризику стадії cT3N0M0 додатково розподіляють на підгрупи низького ризику за відсутністю даних за наявності інвазії в сім'яні міхурці (стадія cT3a), рівня простатспецифічного антигену < 20 нг/мл, показника Глісона при біопсії ≤ 6 балів; проміжного - наявності лише одного із несприятливих факторів прогнозу - інвазії в сім'яні міхурці (стадія cT3b), рівня простатспецифічного антигену ≥ 20 нг/мл або показника Глісона ≥ 7 балів та високого - наявності двох або трьох вищевказаних негативних прогностичних факторів та при належності хворого до підгрупи проміжного ризику, ймовірність розвитку рецидиву зростає в 3,5 рази, а у групи високого ризику - в 9,9 разів.

Спосіб пояснюють ілюстративним матеріалом.

На кресленні представлений графік безрецидивної виживаності після радикальної простатектомії хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози, залежно від підгрупи ризику, де

- суцільною лінією позначено криву безрецидивної виживаності хворих підгрупи низького ризику,

- штриховою лінією - підгрупи проміжного ризику,

- пунктирною лінією - підгрупи високого ризику.

Спосіб прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози здійснюють наступним чином: у хворого з діагнованим клінічно місцево-розповсюдженим раком передміхурової залози до проведення радикальної простатектомії у групи високого ризику стадії cT3N0M0 додатково оцінюють три основні доопераційні фактори прогнозу: рівень простатспецифічного антигену, показник Глісона в біопсійному матеріалі, наявність чи відсутність ознак інвазії в сім'яні міхурці та за отриманими показниками відносять його до однієї із підгруп ризику – низького - при відсутності даних за інвазію в сім'яні міхурці (стадія cT3a), рівні простатспецифічного антигену < 20 нг/мл, показнику Глісона при біопсії ≤ 6 балів, проміжного - при наявності одного із несприятливих факторів прогнозу (стадія cT3b), рівня простатспецифічного антигену ≥ 20 нг/мл, Глісона ≥ 7 балів або високого - при наявності двох або трьох несприятливих прогностичних факторів.

Запропонований спосіб використаний у відділі відновної урології та новітніх технологій ДУ "Інститут урології НАМН України", який базується на ретроспективній оцінці даних 102 хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози (стадія cT3N0M0), яким було проведено радикальне хірургічне лікування. Усі хворі клінічної стадії cT3N0M0 були розподілені на 3 прогностичні підгрупи за класифікацією D'Amico, а саме низького ризику ($n=14$), проміжного ($n=35$) та високого ($n=53$). Середній час спостереження склав $50,6 \pm 9,4$ (12-129) міс. 5-річна загальна виживаність склала 88,6 %, 5-річна канцерспецифічна - 90,9 %, 5-річна безрецидивна - 45,3 %. Загалом, біохімічний рецидив констатовано у 48 (47,1 %) хворих. У підгрупах низького, проміжного та високого ризику рецидив розвинувся відповідно у 14,3 %, 37,1 % та 62,3 % хворих ($p < 0,05$). Криві безрецидивної виживаності, залежно від підгрупи ризику представлені на кресленні. Крім цього зі збільшенням підгрупи ризику збільшувалась і частота несприятливих патоморфологічних ознак при гістологічному дослідженні видаленого при радикальній простатектомії препарату.

Результати дослідження безрецидивної та канцер-специфічної виживаності, а також частоту виявлення несприятливих патоморфологічних факторів (регіонарних метастазів, периневральної інвазії, позитивного хірургічного краю) після радикальної простатектомії хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози, залежно від підгрупи ризику представлені в таблиці.

Таблиця

Результати дослідження безрецидивної виживаності після радикальної простатектомії хворих на клінічно місцево-розповсюджений рак передміхурової залози, залежно від підгрупи ризику

Несприятливі прогностичні фактори	Прогностичні групи хворих клінічної стадії cT3N0M0 з ризиком перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку ПЗ		
	низьким, n=14	проміжним, n=35	високим, n=53
Метастази в регіонарні л/вузли, абс.(%)	0	3 (8,6)	17 (32,1)
Перинеуральна інвазія, абс. (%)	6 (42,9)	17 (48,6)	28 (52,8)
Позитивний хірургічний край, абс.(%)	2 (14,3)	10 (28,6)	24 (45,3)
Біохімічний рецидив, абс. (%)	2 (14,3)	13 (37,1)	33 (62,3)
Канцер-специфічна смертність, абс. (%)	1 (7,1)	4 (11,4)	10 (18,9)

Як видно із таблиці, частота виявлення несприятливих патоморфологічних факторів, рецидиву захворювання та канцер-специфічної смертності збільшувались із підвищенням групи ризику. При належності хворого до групи проміжного ризику, ймовірність розвитку біохімічного рецидиву зростає в 3,5 рази, а до групи високого ризику - в 9,9 разів.

Наводимо приклад практичного застосування запропонованого способу.

Хворий П., 1947 р.н., і. хв. № 2070, в квітні 2013 р. було виявлено підвищення рівня простатспецифічного антигену до 16,5 нг/мл. Виконано біопсію передміхурової залози. Патоморфологічний висновок № 2812-20: аденокарцинома передміхурової залози, 6 (3+3) балів за Глісоном. За даними пальцевого ректального дослідження, права доля передміхурової залози тотально кам'янистої консистенції. За даними МРТ наявні ознаки поширення пухлинного утворення за межі капсули передміхурової залози, ознаки інвазії в сім'яні міхурці, метастазування в регіонарні лімфатичні вузли відсутні. У пацієнта відсутні несприятливі прогностичні фактори - показник Глісона при біопсії ≤ 6 балів, рівень доопераційного простатспецифічного антигену < 20 нг/мл, відсутні ознаки інвазії пухлини передміхурової залози на сім'яні міхурці. При застосуванні запропонованого способу хворий віднесений до підгрупи низького ризику. 22.05.2013 хворому виконане оперативне втручання - радикальна лапароскопічна простатектомія. Патоморфологічний висновок № 3456-64: аденокарцинома передміхурової залози, 6 (3+3) балів за Глісоном, з інвазією в капсулу передміхурової залози. Хворому встановлено заключний клінічний діагноз: Рак передміхурової залози pT3aN0 M0, ст. III, кл.гр. 3. Ад'ювантне лікування не призначалось. Хворий регулярно проходить контрольні обстеження, за час спостереження даних за рецидив захворювання немає.

Таким чином, використання способу прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози дає змогу покращити прогнозування біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії, що може бути корисним при відборі хворих до проведення операції та визначенні доцільності проведення ад'ювантного лікування.

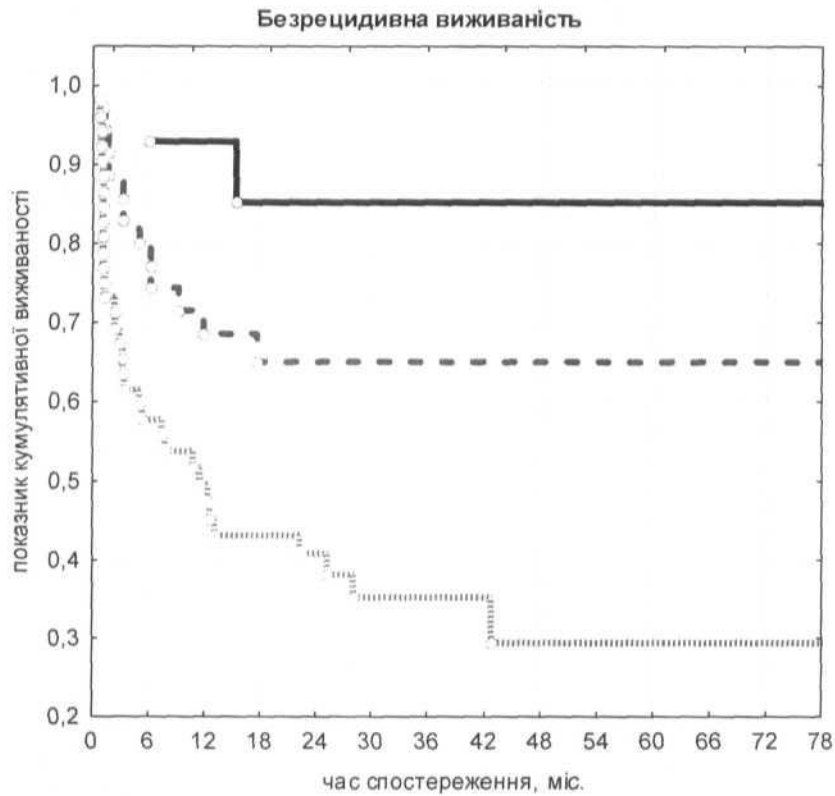
Джерело інформації:

1. D'Amico A.V. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer / D'Amico A.V., Whittington R, Malkowicz SB. et al. // JAMA. - 1998. - Vol. 280, №11. - P. 969-974 (прототип).

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб прогнозування перебігу клінічно місцево-розповсюдженого раку передміхурової залози, що включає оцінку даних обстеження хворих по групах ризику розвитку рецидиву раку передміхурової залози після радикальної простатектомії за D'Amico - низького, проміжного та високого, який **відрізняється** тим, що хворих групи високого ризику стадії cT3N0M0 додатково розподіляють на підгрупи низького ризику - за відсутністю даних за наявності інвазії в сім'яні міхурці (стадія cT3a), рівня простатспецифічного антигену < 20 нг/мл, показника Глісона при

- біопсії ≤ 6 балів; проміжного - наявності лише одного із несприятливих факторів прогнозу - інвазії в сім'яні міхурці (стадія cT3в), рівня простатспецифічного антигену ≥ 20 нг/мл або показника Глісона ≥ 7 балів та високого - наявності двох або трьох вищевказаних негативних прогностичних факторів, та при належності хворого до підгрупи проміжного ризику ймовірність розвитку рецидиву зростає в 3,5 рази, а у групі високого ризику - в 9,9 разів.
- 5



Комп'ютерна верстка О. Гергіль

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601