

Рак предстательной железы: от диагностики к лечению

Д.М. Ягудаев^{1,2}, З.А. Кадыров¹, А.Ф. Астраханцев², В.А. Беженар², М.П. Мазурова², Д.Д. Ягудаев³

¹Кафедра эндоскопической урологии факультета повышения квалификации медицинских работников медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, 117198 Москва, ул. Коломенский проезд, 4;

²НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «Российские железные дороги»; Россия, 129128 Москва, ул. Будаевская, 2;

³ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

Контакты: Даниэль Меерович Ягудаев y.d.m.21@mail.ru

В статье представлен сложный клинический случай первично-множественного рака с поражением предстательной железы, мочевого пузыря, мочеточника, желудка, регионарных и отдаленных лимфатических узлов. Исходно предполагалось наличие рака 4 локализаций, однако после выполненной операции и проведения тщательного морфологического и иммуногистохимических исследований установлено, что имеет место рак лишь 2 локализаций, а именно предстательной железы и желудка. Выполнение сложных паллиативных (сальважных) хирургических вмешательств в качестве первого этапа комплексного лечения рака предстательной железы и мочевого пузыря, а также одновременных операций позволяет улучшить прогноз выживаемости пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, цистэктомия, метастаз, иммуногистохимия, первично-множественный рак, нейроэндокринная опухоль желудка

Для цитирования: Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Астраханцев А.Ф. и др. Рак предстательной железы: от диагностики к лечению. Онкоурология 2019;15(3):150–5.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-150-155

Prostate cancer: from diagnosis to treatment

D.M. Yagudaev^{1,2}, Z.A. Kadyrov¹, A.F. Astrakhansev², V.A. Bezhenar², M.P. Mazurova², D.D. Yagudaev³

¹Department of Endoscopic Urology, Faculty of Professional Development for Health Care Employees, Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia; 4 Kolomenskiy Proezd, Moscow 117198, Russia;

²N.A. Semashko Central Clinical Hospital No. 2 of the Russian Railways; 2 Budayskaya St., Moscow 129128, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia

The article presents a complex clinical case of a patient with primary multiple cancer, with lesions of the prostate, bladder, ureter, stomach, regional and distant lymph nodes. Initially, it was assumed that there were four localizations of cancer, but after performing the operation and conducting thorough morphological and immunohistochemical studies, it became possible to prove that only two cancer localizations were present, namely prostate cancer and stomach cancer.

The implementation of complex palliative (salvage) surgical interventions as the first stage of the complex treatment of prostate and bladder cancer, as well as the performance of simultaneous operations, can improve the prognosis of patient survival.

Key words: prostate cancer, bladder cancer, cystectomy, metastasis, immunohistochemistry, primary multiple cancer, neuroendocrine tumor of the stomach

For citation: Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Astrakhansev A.F. et al. Prostate cancer: from diagnosis to treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):150–5.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м наиболее распространенным диагностируемым злокачественным заболеванием и 5-й ведущей причиной смертности от рака у мужчин, а также оказывает значительную медико-социальную нагрузку на общественное здравоохранение [1]. В России число мужчин,

которые заболели РПЖ, в 2016 г. составило 38 371, тогда как в 2006 г. — 18 092. Частота заболеваемости РПЖ возросла на 87,1 %, что выводит данную патологию на 1-е место по темпу прироста заболеваемости среди всех злокачественных образований [2]. Впервые выявленный локализованный РПЖ наблюдался у 56,0 % пациентов, местно-распространенный —

у 25,1 %. С метастатическими формами РПЖ, когда вероятность благоприятного исхода крайне невелика, впервые обращаются 17,4 % пациентов [2, 3].

Несмотря на существующие программы скрининга и стандарты диагностики РПЖ, врачи сталкиваются с ошибками в постановке диагноза и стадировании заболевания [4]. В данном клиническом наблюдении мы хотим показать, что не всегда удается сразу поставить правильный диагноз и выработать верную тактику лечения.

Клинический случай

Пациент Ш., 58 лет, поступил в отделение онкоурологии ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» с диагнозом: рак нижней трети левого мочеточника; рак мочевого пузыря, субтотальное поражение; уретерогидронефроз слева; макрогематурия. Сопутствующие диагнозы: ишемическая болезнь сердца; атеросклеротический кардиосклероз; язвенная болезнь желудка в стадии неполной ремиссии; перфоративная язва желудка (в 2010 г.); послеоперационная вентральная грыжа; хронический колит; долихосигма; полипоз толстой кишки; эндоскопическая полипэктомия (в ноябре 2017 г.).

Из анамнеза известно, что в декабре 2017 г. пациент отметил эпизод макрогематурии, в связи с чем обратился за медицинской помощью. По результатам обследования, проведенного по месту жительства, у больного выявлены объемное образование в нижней трети левого мочеточника и субтотальное опухолевое поражение мочевого пузыря, уретерогидронефроз слева. Пациенту была выполнена цистоскопия с щипковой биопсией. Результат гистологического исследования: низкодифференцированный уротелиальный рак. Больной был направлен в онкологический центр на базе ЦКБ №2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД».

В нашей клинике был произведен пересмотр готовых микропрепаратов, полученных путем биопсии из опухоли

мочевого пузыря: обрывки опухолевой ткани по гистологическому строению папиллярный уротелиальный рак G₂ мочевого пузыря.

С учетом выраженной дилатации чашечно-лоханочной системы слева 27.12.2017 больному была выполнена чрескожная пункционная нефростомия слева. Также в связи с рецидивирующей тотальной макрогематурией и недостаточной эффективностью консервативной гемостатической терапии 07.02.2018 пациенту проведена селективная эмболизация нижних пузырных и простатических артерий с положительным эффектом (09.02.2018 макрогематурия купирована).

По данным пальцевого ректального исследования предстательная железа несколько увеличена, плотноэластической консистенции. Поверхность гладкая, контуры четкие, безболезненная. Срединная бороздка сохранена.

Результат трансректального ультразвукового исследования: предстательная железа с неровным, ближе к мочевому пузырю нечетким контуром, размером 5,2 × 3,9 × 4,3 см, объемом 47 см³. Зональная дифференциация отсутствует. Семенные пузырьки пониженной эхогенности с нечеткими контурами. Рядом видны мелкие гипоэхогенные включения размером до 6 мм (тазовые лимфатические узлы (ЛУ)?).

Результат ультразвукового исследования: по ходу брюшного отдела аорты и подвздошных сосудов визуализируются множественные ЛУ размером до 33 мм. Мочевой пузырь наполнен, контур нечеткий. На задней стенке мочевого пузыря с переходом на левую боковую стенку визуализируется многокомпонентное образование неправильной формы, наибольший фрагмент размером 30 × 19 мм.

По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза отмечены признаки объемного образования мочевого пузыря размером 32 × 19 мм и опухолевого поражения нижней трети левого мочеточника,

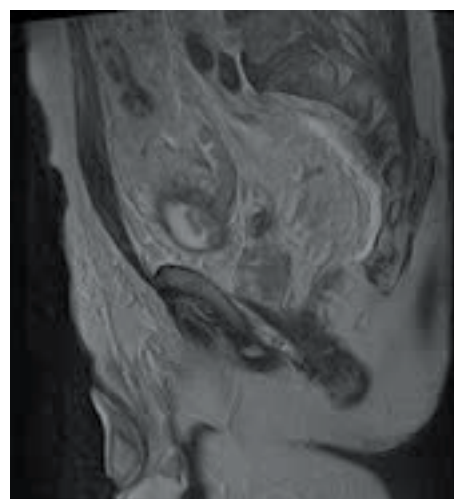
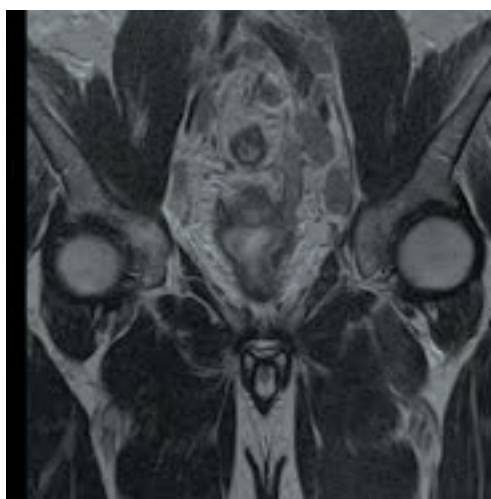


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов мочевыделительной системы
Fig. 1. Magnetic resonance tomography of the urinary system



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография органов мочевыделительной системы
 Fig. 2. Spiral computed tomography of the urinary system

множественные увеличенные ЛУ подвздошной группы вдоль брюшного отдела аорты, увеличенные паховые ЛУ. Эти данные могут соответствовать заболеванию предстательной железы (рис. 1).

Результат мультиспиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и забрюшинного пространства: опухоль мочевого пузыря с распространением на нижнюю треть левого мочеточника. Выраженная лимфаденопатия всех групп забрюшинных, брюшных и подвздошных ЛУ. Мелкая капиллярная гемангиома печени. Состояние после нефростомии слева (рис. 2).

Результат ультразвукового исследования шейных, подмышечных и паховых ЛУ: ЛУ шеи справа не увеличены, слева увеличены: в верхней трети размерами $12 \times 6,4$ мм, $6,5 \times 5,6$ мм, $13,0 \times 9,0$ мм; в средней трети — $22,0 \times 9,8$ мм; в нижней трети — $26,8 \times 14$ мм. Эхогенность их снижена, структура неоднородная. В левой подмышечной области ЛУ размером 19×8 мм, пониженной эхогенности. Паховые ЛУ справа увеличены в виде конгломератов, размерами до $15,0 \times 8,0$ мм, $11,6$ мм, $33,0 \times 13,0$ мм, неоднородны по структуре. В паховой области слева аналогичные по структуре ЛУ размерами 20×13 мм, 24×7 мм, 13×9 мм.

С учетом выявленных изменений 13.02.2018 пациенту выполнена инцизионная биопсия патологически измененного шейного ЛУ слева. Заключение: в микропрепаратах фрагменты ЛУ, 98 % площади гистологических срезов которого занимает разрастание злокачественной эпителиальной опухоли (рис. 3). Рекомендовано проведение иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

По данным остеосцинтиграфии всего тела очагов патологической гиперфиксации радиофармацевтического препарата в скелете не выявлено. Отмечается неупорядоченное включение индикатора в грудном и поясничном отделах позвоночника.

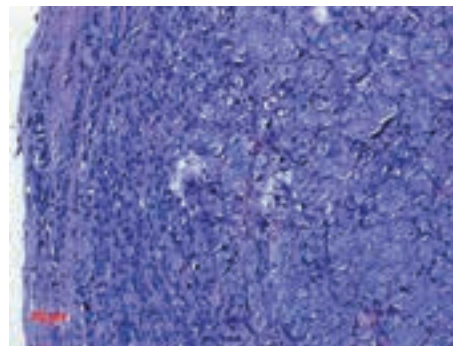


Рис. 3. Метастаз аденокарциномы в шейный лимфатический узел (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
 Fig. 3. Adenocarcinoma metastasis in the neck lymph node (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

Результат эзофагогастродуоденоскопии: на границе антрального отдела и нижней трети тела желудка, по большой кривизне, ближе к передней стенке выявлено изъязвление до 2,0 см в диаметре с подрывными краями, ригидное при инструментальной «пальпации».

В плане обследования больного (14.02.2018) были изучены микроскопически 10 фрагментов слизистой оболочки желудка, полученные при проведении фиброгастроскопии. В слизистой оболочке желудка обнаружено разрастание аденокарциномы (рис. 4).

По результатам лабораторных исследований крови отмечен повышенный уровень общего простатического специфического антигена (ПСА) до 33,7 нг/мл (амбулаторные данные уровня ПСА и данные при поступлении пациента в стационар не превышали 4 нг/мл), в связи с чем 21.02.2018 была выполнена трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы. Гистологическое заключение: во всех 12 биоптатах отмечен рост ацинарной аденокарциномы с суммой баллов по шкале Глисона 8 ($4 + 4$) с периневральной инвазией, субтотальным поражением биопсийных фрагментов.

Таким образом, по результатам обследования больному установлен клинический диагноз: первично-множественный

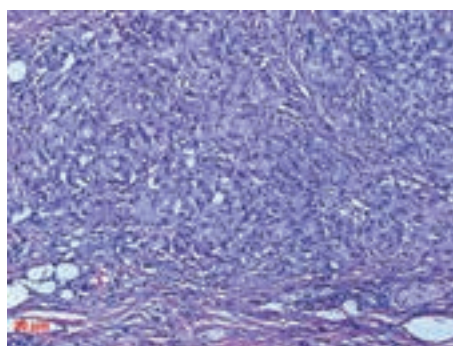


Рис. 4. Разрастание аденокарциномы в слизистой оболочке желудка (окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$)
 Fig. 4. Adenocarcinoma growth in the stomach mucosa (hematoxylin and eosin staining, $\times 200$)

синхронный рак: рак мочевого пузыря сT2NxM0 G₂, субтотальное поражение; рак левого мочеточника сT2NxM0; РПЖ сT2cN1M1, метастазы в паховые, забрюшинные, внутрибрюшные, подмышечные и шейные ЛУ; рак желудка сT1bNxM0. Осложнения: уретерогидронефроз слева. Чрескожная пункционная нефростомия слева от 27.12.2017.

Клиническая ситуация была обсуждена на онкологическом консилиуме. С учетом рецидивирующего характера гематурии, несмотря на выполненную эмболизацию пузырно-простатических артерий, на 1-м этапе лечения больному показано выполнение паллиативной цистпростатэктомии, резекции нижней трети левого мочеточника, лимфаденэктомии, симультанной паллиативной резекции желудка.

Нефроуретерэктомию слева решено было не выполнять в связи со снижением функции контралатеральной почки и планируемым проведением адъювантной химиотерапии рака желудка и рака мочевого пузыря. Также больному рекомендовано проведение гормональной терапии в режиме максимальной андрогенной блокады.

Пациенту выполнена паллиативная цистпростатэктомия, лимфаденэктомия, резекция левого мочеточника, дистальная резекция желудка, уретерокутанеостомия справа 15.03.2018. Течение послеоперационного периода без особенностей. Операционная рана зажила первичным натяжением.

При гистологическом исследовании (15.03.2018) операционного материала удаленного мочевого пузыря с предстательной железой, резецированными нижними третями обоих мочеточников, конгломерата подвздошных ЛУ справа уточнено распространение мелкоацинарной аденокарциномы в предстательной железе: опухолевая ткань определяется в верхушке, основании, правой и левой долях железы, а также прорастание ее в семенные пузырьки. Метастазы этой карциномы выявлены во всех слоях мочевого пузыря, в мышечной оболочке правого мочеточника, слизистой и мышечной оболочках левого мочеточника. Также опухолевая ткань выявлена в паравезикальной жировой клетчатке.

Одновременно была исследована дистальная часть желудка с большим сальником и регионарными ЛУ (15.03.2018). Мелкоацинарная аденокарцинома помимо слизистой оболочки обнаружена также в подслизистой оболочке стенки желудка и в 9 из 12 исследованных регионарных ЛУ.

По результатам ИГХ-исследования биоптата из шейного ЛУ (19.03.2018) обнаружена экспрессия клетками опухоли СК cocktail, AMACR (рис. 5), PSA (часть клеток), что указывало на метастаз рака с первичной локализацией в предстательной железе.

По данным ИГХ-исследования клеточных элементов опухоли предстательной железы, мочевого пузыря, левого мочеточника (23.03.2018) выявлена экспрессия AMACR, PSA, что подтвердило принадлежность опухолевого процесса к предстательной железе. Реакция

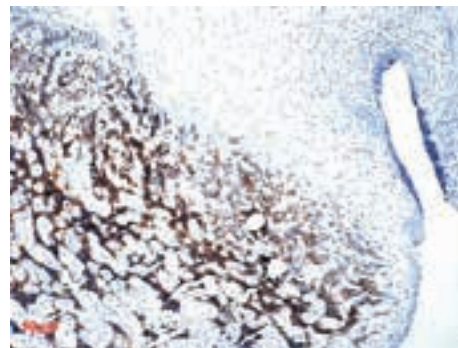


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование: положительная экспрессия с антителами AMACR в слизистой оболочке мочеточника (×200)

Fig. 5. Immunohistochemical examination: positive expression with AMACR antibodies in the ureter mucosa (×200)

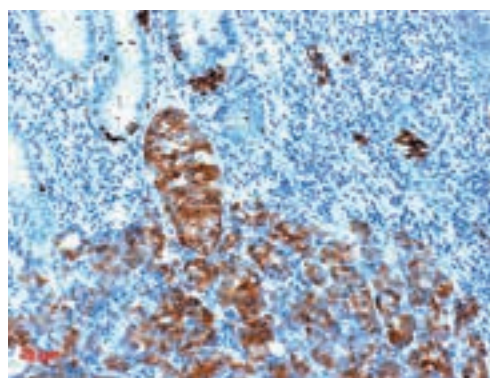


Рис. 6. Иммуногистохимическое исследование: экспрессия в клеточных элементах аденокарциномы желудка с антителами Synaptophysin (×200)

Fig. 6. Immunohistochemical examination: expression in cellular elements of stomach adenocarcinoma with Synaptophysin antibodies (×200)

с антителами AMACR, PSA в опухоли желудка не обнаружена. Это потребовало проведения 2-го этапа ИГХ-исследования.

На 2-м этапе ИГХ-исследования (30.03.2018) клеточные элементы опухоли желудка продемонстрировали экспрессию Villin, CK7, Synaptophysin, что характерно для высокодифференцированной нейроэндокринной карциномы желудка (рис. 6).

После тщательно проведенного патоморфологического исследования онкологический диагноз пациента был сформулирован следующим образом: первично-множественный синхронный рак: РПЖ pT4N1M1; нейроэндокринная опухоль желудка pT1bN0M0. Паллиативная цистпростатэктомия, резекция левого мочеточника, уретерокутанеостомия справа, лимфаденэктомия и паллиативная дистальная резекция желудка (от 16.03.2018).

Через 6 мес было проведено обследование пациента. На фоне гормональной терапии уровень общего ПСА в крови составил 0,6 нг/мл.

Больному выполнена мультиспиральная компьютерная томография органов брюшной полости, результаты

которой были сравнены с данными исследования от 01.02.2018. Перифокально в верхней доле левого легкого отмечаются кальцинированные очаги от 3 до 9 мм. Внутригрудные, аксиллярные ЛУ не увеличены. Ранее отмеченный ЛУ в корне правого легкого не выявляется. Мягкие ткани без особенностей. ЛУ в брюшной полости не увеличены во всех группах. Очагов деструкции в костях на уровне сканирования не выявлено.

Полученные при контрольном обследовании данные позволяют с уверенностью сказать о стабилизации онкологического процесса.

Обсуждение

В настоящей работе представлен сложный клинический случай пациента, у которого первоначально предполагалось наличие опухолевого процесса в слизистой оболочке мочевого пузыря. Однако результаты исследования биоптата ЛУ шеи с использованием широкой панели антител помогли определить первичную локализацию опухолевого процесса — предстательную железу. Это было подтверждено данными мультифокальной биопсии предстательной железы. Параллельное выявление на эндоскопическом материале опухолевого процесса в слизистой оболочке желудка позволяло предположить первично-множественный характер поражения желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы. Проведенное в дальнейшем оперативное лечение с детальным гистологическим и ИГХ-исследованиями

помогло окончательно установить локализацию первичного очага, прорастание в окружающие ткани и метастазирование в отдаленные ЛУ. При этом необходимо отметить, что метастазирование РПЖ в слизистую оболочку желудка встречается крайне редко. В литературе описано всего лишь 2 подобных наблюдения. При обзоре литературы указывают на еще 4 подобных случая. Таким образом, частота метастазирования РПЖ в слизистую оболочку желудка составляет 1,4 %. Необходимо также отметить использование для официальной диагностики нейроэндокринных маркеров, которые, как и в нашем случае, имеют решающее значение для идентификации опухолевого процесса слизистой оболочки желудка.

Следует особо подчеркнуть, что выполнение щипковой биопсии в диагностике рака мочевого пузыря недопустимо ввиду малого количества материала и отсутствия мышечного слоя, что не позволяет судить о распространенности опухолевого процесса и определить дальнейшую тактику лечения пациента.

Результаты исследований ряда авторов показывают эффективность и целесообразность выполнения паллиативных (сальважных) хирургических вмешательств в качестве 1-го этапа комплексного лечения РПЖ и рака мочевого пузыря. Несмотря на большое количество послеоперационных осложнений, именно сальважная радикальная цистпростатэктомия позволяет увеличить общую выживаемость пациентов [5].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al. GLOBOCAN 2012 v.1.0. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC cancer base no. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013.
2. Злокачественные новообразования России в 2016 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. С. 4–19; 135–142. [Malignant tumors in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2018. Pp. 4–19; 135–142. (In Russ.)].
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. С. 18–24; 25–28. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS radiologii” Minzdrava Rossii, 2017. Pp. 18–24; 25–28. (In Russ.)].
4. Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Калинин М.Р. и др. Спасительная высокодозная брахитерапия при локальном рецидиве рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(2):171–5. DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-171-175. [Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Kalinin M.R. et al. Salvage high-dose-rate brachytherapy for local recurrence of prostate cancer. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(2):171–5. (In Russ.)].
5. Heidenreich A., Ohlmann C., Ozgür E. et al. Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy. Urologe 2006;45(4):474–81. DOI: 10.1007/s00120-006-0995-9.

Вклад авторов

Д.М. Ягудаев: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

З.А. Кадыров: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи;

А.Ф. Астраханцев: выполнение морфологической части работы, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

В.А. Беженар, Д.Д. Ягудаев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

М.П. Мазурова: выполнение морфологической части работы, написание текста рукописи.

Authors' contributions

D.M. Yagudaev: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

Z.A. Kadyrov: developing the research design, article writing;

A.F. Astrakhantsev: morphological part of the study, analysis of the obtained data, article writing;
V.A. Bezhenar, D.D. Yagudaev: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;
M.P. Mazurova: morphological part of the study, article writing.

ORCID авторов/ORCID of authors

Д.М. Ягудаев/D.M. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0002-5949-6915>

З.А. Кадыров/Z.A. Kadyrov: <https://orcid.org/0000-0002-1108-8138>

Д.Д. Ягудаев/D.D. Yagudaev: <https://orcid.org/0000-0001-5059-2727>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Informed consent. The patient gave written informed consent to the publication of his data.