

УДК 616-006.66

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ УРОВНЯ ПРОСТАТСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА ПРИ ГОРМОНОЧУВСТВИТЕЛЬНОМ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А.А. Грицкевич^{1,2}, А.Г. Кочетов^{3,4}, Т.П. Байтман¹, Л.Т. Савин¹, С.В. Хромова¹,
В.С. Демидова¹, А.Н. Лебедева¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Москва, Россия

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий — ЦВКГ имени А.А. Вишневского» Москва, Россия

⁴ Медицинский Институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ» Москва, Россия

Адрес для переписки:

Байтман Татьяна Павловна, bit.t@mail.ru

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатспецифический антиген, динамика уровня простатспецифического антигена, комбинированное лечение (гормональное и хирургическое), химиотерапия рака предстательной железы.



Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.



Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Аннотация

В статье описан редкий клинический случай рака предстательной железы с высоким исходным уровнем простатспецифического антигена — 4000,0 нг/мл. В процессе диагностики, лекарственного и последующего хирургического лечения отмечалась последовательная динамика снижения уровня ПСА и улучшение клинической картины. В настоящее время период безрецидивного наблюдения составляет 36 месяцев. Представленное клиническое наблюдение подчеркивает значимость персонализированного подхода к лечению больных раком предстательной железы, а также подтверждает необходимость продолжения фундаментальных исследований в области молекулярно-генетической природы данного заболевания.

Для цитирования:

Грицкевич А.А., Кочетов А.Г., Байтман Т.П. [и др.] Прогностическая роль уровня простатспецифического антигена при гормоночувствительном раке предстательной железы: клиническое наблюдение. Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2023. — Т. 3. — № 1. — С. 88-92. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-1-88-92.

THE PROGNOSTIC ROLE OF THE PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN LEVEL IN HORMONOSENSITIVE PROSTATE CANCER: A CLINICAL CASE

A.A. Gritskevich^{1,2}, A.G. Kochetov^{3,4}, T.P. Baitman¹, L.T. Savin¹,
S.V. Khromova¹, V.S. Demidova¹, A.N. Lebedeva¹

¹ National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

² Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

³ Central Military Clinical Hospital named after A.V. Vishnevsky, Moscow, Russia

⁴ Medical Institute of Continuing Education, Russian Biotechnological University, Moscow, Russia

For correspondence:

Baitman Tatyana Pavlovna, bit.t@mail.ru

Key words: prostate cancer, prostate-specific antigen, prostate-specific antigen level dynamics, combined treatment (hormonal and surgical), prostate cancer chemotherapy



The authors received no financial support for the research.



The authors declare that there is no apparent or potential conflict of interest related to the publication of this article.

For citation:

Gritskevich A.A., Kochetov A.G., Baitman T.P. [et al.] The prognostic role of prostate-specific antigen level in hormonesensitive prostate cancer: a clinical case. Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2023. — V. 3. — No 1. — P. 88-92. — DOI 10.36107/2782-1714_2023-3-1-88-92.

Summary

The article describes a rare clinical case of prostate cancer with a high initial level of prostate-specific antigen — 4000.0 ng/ml. In the diagnostics process of drug and subsequent surgical treatment, there was a consistent dynamics of a decrease in the PSA level and an improvement in the clinical picture. Currently, the relapse-free follow-up period is 36 months. The presented clinical observation emphasizes the importance of a personalized approach to the treatment of patients with prostate cancer, and also confirms the need to continue fundamental research in the field of the molecular genetic nature of this disease.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — злокачественное новообразование (ЗНО), развивающееся из клеток эпителия простаты, является одним из наиболее распространенных ЗНО в Российской Федерации и мире в целом. В 2021 году РПЖ занял 5-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 2-е место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин. В 2021 году абсолютный прирост впервые выявленного РПЖ составил 40 137 человек, что является 6,9% от всех впервые выявленных ЗНО. Прирост заболеваемости относительно 2020 г. составил 3,4% [1].

Важнейшим скрининговым исследованием, позволяющим заподозрить РПЖ, является анализ крови на уровень простат-специфического антигена (ПСА). Как известно, неизменная ткань предстательной железы секретирует больше ПСА на 1 грамм ткани, нежели опухолевая, однако поступление этого ПСА в кровь ограничено, благодаря интактной базальной мембране. При РПЖ уровень ПСА в крови повышается: в связи с повреждением базальной мембраны биологически активными веществами опухолевых клеток, снижаются её барьерные свойства, и большая часть ПСА высвобождается в кровоток [2]. Стоит отметить, что уровень ПСА повышается не только при наличии РПЖ, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Существует определенная зависимость объема простаты и уровня ПСА, однако уровень ПСА свыше 20 нг/мл является показанием для проведения биопсии предстательной железы. Уровень ПСА более 50 нг/мл позволяет заподозрить парапростатическую инвазию опухоли, а уровень ПСА более 100 нг/мл достоверно свидетельствует о наличии отдаленных метастазов РПЖ [3, 4].

Первой линией терапии метастатического РПЖ (мРПЖ) является комбинация максимальной андрогенной блокады (МАБ) и антагонистов релизинг-фактора лютеинизирующего гормона. Критериями эффективности лекарственной терапии является снижение уровня ПСА и наличие рентгенологической регрессии образования, по сравнению с предыдущими исследованиями [5].

Представляем вашему вниманию клиническое наблюдение пациента Р., 69 лет. В декабре 2018 года впервые отметил затруднение при мочеиспускании. При дообследовании в 2019 году выявлено повышение ПСА до 4000 нг/мл. По данным МРТ от 01.04.2019 года, изменения периферической зоны предстательной железы 5 баллов по шкале PIRADS2. Объем предстательной железы составлял до 350 см³. Отмечен экспансивный характер опухоли без инвазии в окружающие органы и ткани (рис. 1).

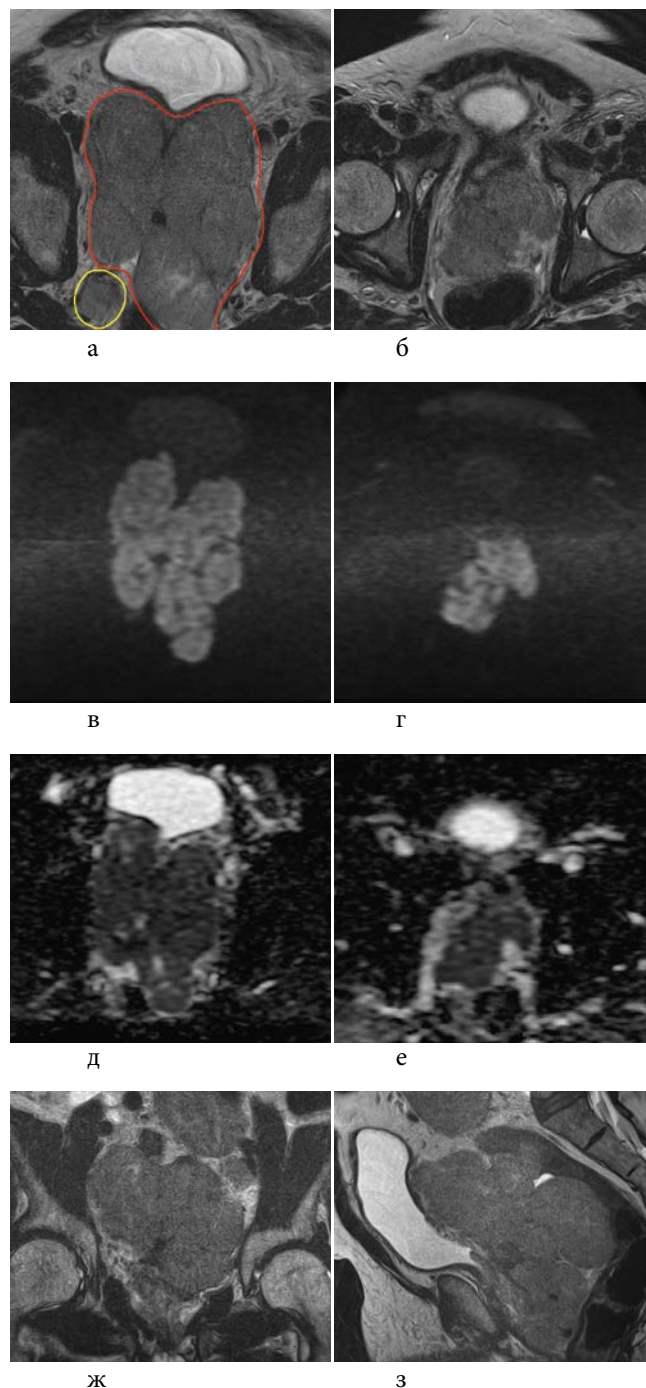


Рис. 1. МР-исследование от 01.04.2019 г.: в полости малого таза определяется объемное мягкотканное образование, общими размерами 16 x 12 x 16 см. Дифференцировка первичного образования и метастатически измененных лимфатических узлов затруднена. а, б — аксиальный срез, T2-ВИ: красным маркером выделены сливные опухолевые узлы, желтым обведен измененный лимфатический узел; в, г — аксиальный срез, DWI; д, е — аксиальный срез, ADC; ж — T2-ВИ, корональная реконструкция; з — T2-ВИ, сагиттальная реконструкция

По данным остеосцинтиграфии от 01.04.2019, признаков поражения костной системы нет. По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) от 11.04.2019, подтверждено наличие объемного образования малого таза с вовлечением предстательной железы и тазовых лимфоузлов, а также вторично измененных парааортальных лимфатических узлов до уровня почечных сосудов. Компоненты чашечно-лоханочных систем обеих почек умеренно расширены, расширение мочеточников слева до 14 мм, справа — до 13 мм.

По данным гистологического исследования биоптатов предстательной железы, полученных при 12-точковой полифокальной биопсии ПЖ от апреля 2019 года, в обеих долях обнаружен мультицентрический рост ацинарной аденокарциномы с индексом Глисона 10 (5 + 5), с наличием инвазии в семенные пузырьки.

По результатам обследования установлен диагноз — Рак предстательной железы IV ст., pT3bN1M1[LYMF].

Пациенту было проведено 3 курса МАБ (гозерелин), 6 курсов монохимиотерапии (МХТ) (доцетаксел) с положительной динамикой в виде уменьшения объема предстательной железы на 75% и разрешения метастатической тазовой и забрюшинной лимфаденопатии. Пациент находился под динамическим наблюдением, в ходе которого отмечено планомерное снижение уровня общего ПСА: до 0,584 нг/мл через 6 месяцев после начала терапии. Через 6 курсов химиотерапии объем предстательной железы составлял 40 см³.

В октябре 2019 года пациент был госпитализирован в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения России (далее — НМИЦ) с целью хирургического лечения. Выполнена позадилоная простатэктомия с расширенной тазовой лимфодиссекцией 17.10.2019 г. В положении пациента лежа на спине, после трехкратной обработки операционного поля, осуществлен нижнесрединный доступ. Выделена наружная подвздошная артерия и вена справа, удалена клетчатка и лимфоузлы, окружающие данные сосуды, с использованием биполярной коагуляции. Выделена развилка подвздошных сосудов, из данной области удалена жировая клетчатка с лимфатическими узлами, обработана внутренняя подвздошная артерия и вена, а также obturatorная область с выделением obturatorного нерва и сохранением obturatorной артерии. Удаленные жировая клетчатка и лимфатические узлы без визуальных признаков метастатического поражения. Выделена наружная подвздошная артерия и вена слева, выделена развилка подвздошных сосудов, удалена жировая клетчатка и лимфатические узлы из данной области, обработана внутренняя подвздошная артерия и вена, а также obturatorная область с выделением obturatorного нерва. Удалена клетчатка и уплотненные, увеличенные до 3 см в наибольшем измерении, лимфоузлы, окружающие данные сосуды.

Вскрыта тазовая фасция по бокам предстательной железы. Лобково-простатические связки с двух сторон пересечены. Пальпаторно объем предстательной железы составлял около 40 см³. Простата смещается. Выделена шейка мочевого пузыря, пересечена вместе с уретральным катетером. Формирование канала между прямой кишкой и семенными пузырьками выполнено с техническими трудностями, обусловленными инфильтративным процессом в области семенных пузырьков и передней поверхности прямой кишки.

Острым путем произведена мобилизация предстательной железы от передней стенки прямой кишки, рассечен апоневроз Денонвилле — Салищева, выделены расширенные семенные пузырьки, семявыносящие протоки пересечены с использованием биполярной коагуляции. Диссекция семенных пузырьков выполнена, преимущественно остро. Предстательная железа мобилизована от передней стенки мочевого пузыря. От задней стенки шейки мочевого пузыря и по передней полуокружности прямой кишки удалены рубцовые ткани. Удалена клетчатка, прилегающая к правой поясничной мышце. Удаленный макропрепарат: предстательная железа с семенными пузырьками, а также тазовая клетчатка и края резекции.

Наложены швы на культю мочеиспускательного канала (числом 6). Ранее наложенные швы на культю уретры прошиты на мочевом пузыре, наложены швы на заднюю губу анастомоза, затем через уретру в полость мочевого пузыря проведен мочевой катетер Фолея 20Fr, баллон катетера раздут до 20 мл. Наложены швы на переднюю губу анастомоза, произведено натягивание швов с формированием пузырно-уретрального анастомоза. Проверена герметичность анастомоза — анастомоз герметичен. Гемостаз без признаков кровотечения. В малый таз через контрапертуры проведены 2 дренажа. Выполнено послойное ушивание операционной раны, наложена асептическая повязка.

По данным гистологического исследования операционного материала, ацинарная аденокарцинома предстательной железы с выраженным регрессом опухоли на фоне лечения, с очагами инвазии в фиброзную капсулу железы в левой доле, с выходом в паравестатическую клетчатку, а также с инвазией в правый и левый семенные пузырьки. Уретра интактна. В 13 регионарных лимфатических узлах без метастазов аденокарциномы. ypT3b ypN0 (0/13); ycM0; M8140/3; R0; Pn1; L0; V0.

Послеоперационный период протекал без особенностей. В условиях отделения урологии проводилась терапия в объеме антибактериальной, анальгетической, противоязвенной, инфузионной, антикоагулянтной, гипогликемической. Пациент выписан на 12 сутки в удовлетворительном состоянии.

В феврале 2020 г. выявлено повышение ПСА до 6,2 нг/мл. При контрольной МСКТ выявлено увеличение забрюшинных лимфатических узлов: парааортальные лимфатические узлы ниже уровня почечных

сосудов сливные, увеличены до 10–27 мм. Госпитализирован в НМИЦ с целью лапароскопической расширенной забрюшинной паракавальной, аортокавальной лимфаденэктомии.

В положении пациента лежа на спине, после трехкратной обработки операционного поля, установлены лапароскопические порты: в параумбиликальной области, на 0,5 см выше пупка, в параумбиликальной области, на 3 см выше пупка по левой параректальной линии, в правой подвздошной области по правой параректальной линии, в правом подреберье, на 4 см выше пупка, на 5 см выше пупка по средней линии.

При ревизии органы брюшной полости без патологических изменений, асцита нет. Осуществлен доступ в забрюшинное пространство слева по линии Тольдта выполнен с техническими сложностями, обусловленными спаечным процессом. Из спаек освобождена левая почечная вена. Выполнена мобилизация нижней полой вены и аорты. Диссекция тупым и острым путем. В процессе диссекции пересечены поясничные вены. Выполнена парааортальная, паракавальная, аортокавальная лимфаденэктомия.

Гемостаз без признаков кровотечения. Восстановлена целостность забрюшинного пространства. Дренажи в забрюшинное пространство слева. Послойное ушивание раны, наложена асептическая повязка.

Послеоперационный период без особенностей. Выписан в удовлетворительном состоянии на 9-е сутки после операции.

По данным гистологического исследования операционного материала, лимфатические узлы субтотально замещены ацинарной аденокарциномой предстательной железы с выраженными признаками лечебного воздействия в виде полей ксантомных клеток, гиалиноза, ангиоматоза, немногочисленными дистрофически измененными группами клеток опухоли.

В настоящий момент пациент регулярно проходит контрольные обследования в объеме МСКТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, МРТ органов малого таза, контроль уровня ПСА. Признаков прогрессирования нет (рис. 2).

Обсуждение

В настоящее время оценка исходного уровня ПСА по-прежнему играет важную прогностическую ценность при планировании того или иного метода лечения. Несмотря на ряд разногласий, уровень ПСА сохраняет свои позиции наиболее доступного и диагностически значимого маркера РПЖ. В частности, по данным ретроспективного когортного исследования А. Bryant et al. (2022), широкое применение ПСА в рамках скрининга состояния здоровья населения позволяет выявлять РПЖ на более ранних стадиях и тем самым снизить встречаемость метастатического РПЖ. В когорту вошли 4 678 412 мужчин в 2005 г. и 5 371 701 мужчина — в 2019 г. В связи с изменениями стандартов профилактического обследования граждан США в 2008 г. и 2012 г., частота скринингового определения уровня ПСА снизилась с 47,2% (2005 г.) до 37,0% (2019 г.). При этом к 2019 г. заболеваемость мРПЖ увеличилась с 5,2 на 100 000 мужчин в 2005 г. до 7,9 на 100 000 мужчин в 2019 г. Более частое определение уровня ПСА достоверно коррелировало с более низкой частотой встречаемости мРПЖ через 5 лет (коэффициент заболеваемости 0,91 на 10% увеличения частоты скрининга ПСА; 95% ДИ, 0,87–0,96; $p < 0,001$) [6].

Определение уровня ПСА принято использовать в клинической практике также для прогнозирования результатов лечения и выбора оптимальной лечебной тактики. Несмотря на то, что ПСА более 30 нг/мл является предиктором неблагоприятного прогноза, исходно высокий уровень этого белка не является критерием в отказе от возможности радикального лечения, однако требует более агрессивного подхода к лечению данной группы пациентов [4]. Метастазы РПЖ, как правило, обнаруживают в костях [1]. Однако в редких случаях высокий уровень ПСА не является признаком метастатического поражения именно этих органов. Исключительность данного клинического наблюдения заключается в сочетании высокого уровня ПСА и метастатического поражения, ограниченного лимфатическими узлами, что обуславливает более благоприятный прогноз для пациента и вносит коррективы в лечебную тактику.

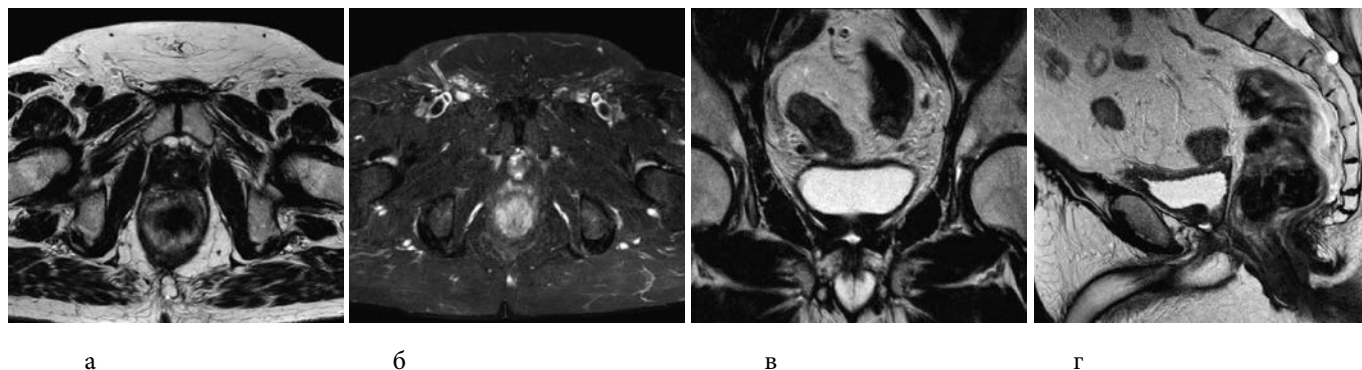


Рис. 2. МР-исследование от 18.07.2022 г. Состояние после оперативного лечения. Явных очаговых изменений в зоне цистоуретроанастомоза не выявлено: а — аксиальный срез, T2-ВИ; б — аксиальный срез, T2-ВИ с жироподавлением; в — T2-ВИ, корональная реконструкция; г — T2-ВИ, сагиттальная реконструкция

Принято считать, что инвазия базальной мембраны происходит вследствие протеолитической деструкции, основную роль в которой играют матриксные металлопротеиназы (ММП). Тем не менее в ходе ряда клинических исследований с использованием широкого спектра ингибиторов ММП не удалось снизить опухоль-специфическую смертность пациентов, что указывает на значимость и других, не протеолитических, механизмов в процессах метастазирования. В настоящее время изучается роль стромального микроокружения в ослаблении защитных свойств базальной мембраны и метастазирования [7].

Чем может быть обусловлен столь высокий уровень ПСА в отсутствии вторичного поражения костной ткани? Что предотвратило развитие более выраженного метастатического процесса при настолько агрессивной по всем стандартным характеристикам опухоли? Нельзя исключить, что ответ на эти вопросы заключается в молекулярно-генетических характеристиках новообразования и особенностях опухолевого микроокружения у данного пациента [8]. Механизмы взаимодействия между стромальными и эпителиальными клетками при РПЖ все ещё недостаточно изучены. Однако все больше данных указывает на то, что стромальные клетки могут вносить значительный вклад, в частности, в развитие кастрационно-резистентного РПЖ [9, 10]. Соотношение опухоль/строма и экспрессия стромальных маркеров представляют собой ценные прогностические инструменты для определения прогрессирования РПЖ и прогнозирования ответа на терапию, определяя важность стромального микроокружения в онкогенезе [11].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение подчеркивает значимость персонализированного подхода к лечению больных РПЖ, а также подтверждает необходимость продолжения фундаментальных исследований в области молекулярно-генетической природы данного заболевания. Выявление дополнительных предикторов неблагоприятного течения РПЖ позволит разработать новые стратегии обследования, а также новые терапевтические направления.

Список литературы

- Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. Москва / МНИОИ им. П.А. Герцена: Изд-во МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Ответственный за издание проф. В.В. Старинский, 2022. — 239 с. Ил. ISBN 978-5-85502-275-9.
- Liu A., Wei L., Gardner W.A., Deng C.X., Man Y.G. Correlated alterations in prostate basal cell layer and basement membrane. *Int J Biol Sci.* 2009; 5(3): 276–285. <https://doi.org/10.7150/ijbs.5.276>
- Асратов А.Т., Калпинский А.С., Тараки И.А., Самсонов Ю.В., Костин А.А. Рак предстательной железы с высоким исходным уровнем простатспецифического антигена после комбинированного лечения. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2017; 4 (4): 133–142. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2017-4-4-14>
- Грицкевич А.А., Мишугин С.В., Теплов А.А., Медведев В.Л., Русаков И.Г. Роль простатспецифического антигена в прогнозе гормоночувствительного рака предстательной железы. *Медицинский совет.* 2015; 8: 44–46.
- Рак предстательной железы: клинические рекомендации [Электронный ресурс]. URL: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/06/rak-predstatelnoj-zhelezy.pdf> (дата обращения 18 февраля 2023)/
- Bryant A.K., Lee K.M., Alba P.R., Murphy J.D., Martinez M.E., Natarajan L., et al. Association of Prostate-Specific Antigen Screening Rates With Subsequent Metastatic Prostate Cancer Incidence at US Veterans Health Administration Facilities. *JAMA oncology.* 2022; 8(12): 1747–1755. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.4319>
- Chang J., Chaudhuri O. Beyond proteases: Basement membrane mechanics and cancer invasion. *J Cell Biol.* 2019 Aug 5;218(8):2456–2469. doi: 10.1083/jcb.201903066
- Bonollo F., Thalmann G.N., Kruithof-de Julio M., Karkampouna S. The Role of Cancer-Associated Fibroblasts in Prostate Cancer Tumorigenesis. *Cancers (Basel).* 2020;12 (7): 2–28. <https://doi.org/10.3390/cancers12071887>
- Eder T., Weber A., Neuwirt H., Grünbacher G., Ploner C., Klocker H., Sampson N., Eder I.E. Cancer-associated fibroblasts modify the response of prostate cancer cells to androgen and anti-androgens in three-dimensional spheroid culture. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 1458. <https://doi.org/10.3390/ijms17091458>
- Kato M., Placencio-Hickok V.R., Madhav A., Halder S., Tripathi M., Billet S., et al. Heterogeneous cancer-associated fibroblast population potentiates neuroendocrine differentiation and castrate resistance in a CD105-dependent manner. *Oncogene.* 2019; 38: 716–730. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0461-3>
- Ayala G., Tuxhorn J.A., Wheeler T.M., Frolov A., Scardino P.T., Ohori M., Wheeler M., Spitler J., Rowley D.R. Reactive Stroma as a Predictor of Biochemical-Free Recurrence in Prostate Cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003; 9: 4792–4801.