



РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

**Т.В. ПАВЛОВА
Д.В. БЕССМЕРТНЫЙ
И.А. ПАВЛОВ**

*Белгородский государственный
научный исследовательский
университет*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из важных проблем онкоурологии и в начале XXI века одна из самых распространенных болезней среди мужского населения большинства стран мира. К прогностически значимым факторам, влияющим на выживаемость больных с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, относятся следующие: стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли, степень нарушений мочеиспускания. Важным является сопоставление биохимических и морфологических маркеров при этом заболевании.

Ключевые слова: полиморбидность, рак предстательной железы, иммуноморфология.

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из важных проблем онкоурологии и в начале XXI века одна из самых распространенных болезней среди мужского населения большинства стран мира [17, 19, 24]. В структуре онкологических заболеваний ряда стран РПЖ занимает прочное 2-3 место после рака легких и желудка. РПЖ – это злокачественное новообразование, возникающее из эпителия альвеолярно-клеточных желез. Важно отметить нарушение репродукции у мужчин при данном заболевании [25, 26].

В России РПЖ составляет 2,9% от всех онкологических и 36% от онкоурологических заболеваний (Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2005 г., 2006). Заболеваемость РПЖ в России составляет 10-15 на 100000 человек, причем отмечается ее быстрый рост, составивший за 1990-е годы почти 50% [8, 15].

До недавнего времени понятие предрака предстательной железы оставалось крайне неопределенным. К предраковым процессам относили гиперпластические изменения, так называемую атипическую аденоматозную гиперплазию, базально-клеточную пролиферацию [18]. Кроме того, все диспластические изменения предстательной железы рассматривались как облигатный предрак. Однако клиничко-морфологические сопоставления и результаты наблюдения за такими пациентами после биопсии или резекции простаты позволили называть предраковые изменения в ПЖ простатической интраэпителиальной неоплазией, которая имеет аналогию с предраковыми изменениями шейки матки.

Более чем в 95% случаев опухоль предстательной железы представляет собой аденокарциному, возникающую из эпителия, выстилающего ацинозный проток ПЖ. Остальные 5% опухолей представляют собой карциномы из переходных клеток, из плоских клеток и карциносаркомы.

Классификация РПЖ основана на гистологической картине и особенностях роста. В отличие от аденомы простаты рак наиболее часто развивается в периферической зоне и лишь в 10% случаев в транзитной зоне, наиболее характерной для аденомы.

Выделяют аденокарциному (железистый рак) и плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, а также скirroзный и солидный рак. Рак предстательной железы, как правило, характеризуется многоочаговым ростом и различным уровнем дифференцировки клеток опухолевой ткани. Степень дифференцировки рака принято делить на 5 уровней, определяющих его дальнейшую классификацию по Глиссону. В зависимости от полученного числа Глиссона определяются прогноз заболевания и тактика дальнейшего лечения. Более распространенной на практике является TNM-классификация, дающая клиническую и гистологическую характеристику собственно опухоли (T), наличие и выраженность поражения лимфоузлов (N), наличие и характеристику отдаленных метастазов (M). TNM-классификация РПЖ редакции 2009 г. представлена ниже.

Нами было показано, что заболеваемость в Белгородской области за последние 10 лет также возрастает, составляя при этом в 1999 14,3 на 100 тысяч населения, а в 2010 – 43,2, что выше среднероссийских показателей. Смертность также имеет тенденцию к росту (с 6,3 до 15,8 на 100 тысяч населения). Однако пятилетняя выживаемость возросла с 20,7 до 23,9 на 100 тысяч населения. Индекс накопления возрос с 2,0 до 3,2. Нами показано, что больные РПЖ наблюдались преимущественно в возрасте от 61 года до 80 лет. Это были больные с III стадией (62 человека). Затем последовательно следовали: IV (38), II (37), I (2). Диагностика РПЖ, прогнозирование его течения и эф-



фективности лечения ограничены генетической неоднородностью заболевания и целым рядом других причин, которые, по-видимому, сегодня неизвестны.

Течение заболевания может кардинально различаться у больных с одинаковой стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и способом лечением. Одной из возможных причин столь неясного течения заболевания является инфицированность клеток предстательной железы различными вирусами [30].

Крайне важны современные методы исследования [20]. Особое значение имеет определение концентрации простатического специфического антигена (ПСА), трансректального ультразвукового исследования предстательной железы и мультифокальной биопсии [31].

Морфологическая картина рака достаточно разнообразна. Особую роль здесь играют биопсийные методы исследования [6, 7, 9, 20]. В подавляющем большинстве случаев (от 95 до 97%) РПЖ представлен аденокарциномой, происходящей из ацинарного эпителия. Большинство поражений возникает в периферической зоне предстательной железы. Примерно в 20–25% аденокарцинома возникает в переходной зоне. Помимо этого, встречается протоковый рак. Для него характерен обильный папиллярный рост в протоки ПЖ. Для постановки этого диагноза (муцинозная аденокарцинома) более 25% желез должны содержать слизь. Реже встречаются перстневидноклеточный и мелкоклеточный РПЖ [1, 4, 5]. Переходноклеточный рак происходит из главных протоков предстательной железы, лежащих вблизи мочеиспускательного канала. Возможны также как непосредственный переход рака мочевого пузыря, так и отдельный очаг злокачественного роста в предстательной железе. Саркомы предстательной железы встречаются редко. У взрослых преобладают лейомиосаркомы. Рабдомиосаркомы обычно наблюдают в педиатрической практике. Также встречаются метастазы рака толстой кишки, легкого, меланомы, лимфомы, плазмоцитомы.

Нами было показано, что гистологически наблюдались следующие формы РПЖ: умеренно дифференцированная аденокарцинома [10, 11, 12, 13, 14] мелкоклеточная аденокарцинома баллы, инвазивная аденокарцинома, мелкоацинарная аденокарцинома, низкодифференцированная аденокарцинома. При простатектомии мы также отмечали умереннодифференцированную аденокарциному, мелкоклеточную аденокарциному, инвазивную аденокарциному, мелкоацинарную аденокарциному, низкодифференцированную аденокарциному [2, 3, 10, 11, 12, 13, 14].

Иммуногистохимические методы на сегодняшний день являются обязательной частью любых исследований, так как только они обеспечивают специфическую визуализацию локализации в тканях различных клеток, гормонов и их рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов клеток (сократительных и промежуточных филаментов) и даже отдельных генов, а также помогают изучать секреторные и синтетические процессы. Большое распространение метод иммуногистохимии получил и в диагностике различных патологических процессов и в урологии, в частности в диагностике РПЖ [21, 22, 23, 29]. Ряд маркеров (PSA, PSAP и другие) используется не только для дифференциальной диагностики различных злокачественных поражений ПЖ, но и имеет прогностическую ценность [27, 28, 32]. После открытия PSA он стал одним из важнейших, доступных иммуногистохимических маркеров простатической дифференцировки. PSA локализуется в цитоплазме неопухолевых glandularных клеток, расположенных во всех зонах ПЖ. Снижение или отсутствие экспрессии PSA констатируется при низкодифференцированном раке. При некоторых аденокарциномах экспрессия PSA исчезает после проведения гормонотерапии или лучевой терапии.

Нами при иммуногистологическом исследовании было показана минимальная или отсутствующая экспрессия высокомолекулярного цитокератина (клон 34bE12) и p63. В строме среди желез имелись разрастания округлых, овальных, угловатых ацинарных структур, образованных однородным светлым эпителием с экспрессией PSA и слабой экспрессией рацемазы (p504s). В описанных железах отсутствует слой базальных клеток. При РПЖ экспрессия p63 значительно снижается, что выявляется при иммуногистохимическом исследовании, что показано и нашими исследованиями. Другим маркером, характерным для нормального железистого и опухолевого эпителия простаты, является простатическая кислая фосфатаза (PSAP). Для оценки биологической агрессивности опухоли используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадгерин E и бетакактенин (межклеточная адгезия). Целесообразность использования Ki-67 показана и в нашем исследовании. Это вторая группа иммуногистохимических маркеров. Индекс Ki-67 является независимым показателем прогноз, а рецидива и выживаемости у больных РПЖ. Нами показано, что количество Ki67+ клеток в опухолях преимущественно 1-2%.

Особое значение при изучении морфогенеза онкозаболеваний приобретают новые, инновационные методы диагностики. При изучении РПЖ при помощи сканирующей микроскопии наблюдались деформированные железы с ветвистыми структурами, от которых отходили образования в виде сосочков, сформированные атипичными полиморфными клетками со слабыми связями между ними. Выявлена неплотная связь между опухолевыми клетками, которые способствуют образованию опухолевого эмбола. Причем чем меньше размер клеток, тем теснее они были связаны между



собой за счет клеточных контактов. Четко прослеживалось прорастание капсулы органа. Зондовая сканирующая микроскопия показала не только количественную характеристику полиморфных опухолевых клеток (0,4–1,3 μm), но и их архитектонику по отношению друг к другу.

Для поиска наиболее важных для диагностики микроэлементов нами был использован точечный анализ. Было показано наибольшее прогностическое значение Na (8,97%) и Mg (9,37%) во круг опухолевых клеток.

По-прежнему актуальными остаются вопросы лечения РПЖ. При ранних стадиях заболевания достаточно эффективна брахитерапия (введение радиоактивных источников в опухоль). Запущенные же формы рака предстательной железы можно лечить только гормонотерапией и методами дистанционной лучевой терапии. Для лечения локализованного рака простаты наиболее важное значение имеет радикальная простатэктомия. Однако значительное количество послеоперационных рецидивов и низкие цифры выживаемости могут служить следствием недооценки стадии заболевания [16].

В последние годы тактика лечения пациентов с раком простаты изменилась в пользу более активного отбора больных, подлежащих радикальному хирургическому лечению. В то же время сдержанное отношение многих урологов к радикальной простатэктомии (РПЭ) объясняется технической сложностью операции и сравнительно высокой частотой послеоперационных осложнений, которые обусловлены, прежде всего, анатомическими особенностями железы. Проведение радикального лечения возможно при локализованной форме РПЖ, но в 70% случаев заболевания приходится на местно-распространенные и генерализованные формы, основным методом лечения которых является гормонотерапия. Способы проведения этого вида лечения могут быть различными по эффективности и переносимости. К основным методам гормонотерапии относятся билатеральная орхидэктомия, лечение эстрогенами и антиандрогенами, терапия препаратами-аналогами рилизинг гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ), возможно сочетание различных методов. Назначение неадекватной гормональной терапии может приводить к отсутствию положительного терапевтического эффекта, большим экономическим затратам и потере времени. Более того, такое лечение может вызвать быстрое прогрессирование заболевания. Статистически достоверного преимущества максимальной андрогенной блокады (МАБ) по сравнению с хирургической или медикаментозной кастрацией в общей и безрецидивной выживаемости при распространенном РПЖ не выявлено, МАБ не имеет преимуществ в переносимости перед хирургической или медикаментозной кастрацией.

Отличительной особенностью лечения РПЖ является многообразие подходов. Кроме распространенности процесса при этом необходимо учитывать общее состояние больного, его возраст, наличие технических возможностей лечебного учреждения, выбор метода лечения пациентом.

Таким образом, к прогностически значимым факторам, влияющим на выживаемость больных с местно-распространенным и метастатическим РПЖ, относятся следующие: стадия опухолевого процесса, степень дифференцировки опухоли, степень нарушений мочеиспускания. Важным является сопоставление биохимических и морфологических маркеров.

Литература

1. Автандилов, Г.Г. Дифференциально-диагностическое значение изменения плоидности ядер эпителиальных клеток предстательной железы в процессе канцерогенеза / Г.Г. Автандилов // Урология. – 2002. – № 3. – С. 8–11.
2. Башук, В.В. К вопросу о медико-социальных аспектах геронтологической помощи при социально значимой патологии пожилого возраста / В.В. Башук, А.Н. Ильинский, Г.Н. Сovenko, И.С. Захарова, М.М. Кислевич, Н.М. Позднякова, Д.В. Бессмертный // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 3. – С. 43–48.
3. Бессмертный, Д.В. Оценка качества жизни больных раком предстательной железы / Д.В. Бессмертный, Т.В. Павлова // Научные ведомости БелГУ. – № 12(67). – 2009. – Вып. 12/1. – С. 68–70.
4. Велиев, Е.И. Прогнозирование патоморфологического диагноза рака предстательной железы на догоспитальном этапе / Е.И. Велиев, С.Б. Петров, В.П. Харченко // Военно-медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 3–19.
5. Велиев, Е.И. Ранняя диагностика локализованных форм рака предстательной железы / Е.И. Велиев // Московское здравоохранение. – 2004. – № 2. – С. 20–23.
6. Говоров, А.В. Оптимизация трансректальной биопсии простаты в диагностике рака предстательной железы : дис... канд. мед. наук : 14.00.14 / А.В. Говоров. – М., 2002. – 147 с.
7. Гундорова, Л.В. Клиническое значение плоидометрической характеристики опухолей и опухолеподобных состояний предстательной железы / Л.В. Гундорова // Рос мед. вести. – 2002. – Т. 7, № 2. – С. 49–52.
8. Дворниченко, В.В. Основные показатели онкологической помощи населению в 2004 году / В.В. Дворниченко // Материалы X съезда Ассоциации хирургов Иркутской области. – Иркутск, 2005. – С. 23–25.
9. Курочкин, С.В. Диагностическая значимость пункционной биопсии, в комплексном исследовании и верификации рака предстательной железы / С.В. Курочкин // Актуальные вопросы урологии. – 2000. – С. 238–239.



10. Павлова, Т.В. Современные аспекты лечения и оценка качества жизни пожилых больных раком предстательной железы / Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, И.А. Павлов // Научные ведомости БелГУ. – 2010. – № 22(93), вып. 12/1. – С. 67-70.
11. Павлова Т.В. Морфофункциональная диагностика рака предстательной железы у пожилых пациентов с использованием сканирующей микроскопии // Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, Д.А. Колесников, И.Ю. Гончаров // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. – № 3. – С. 16-19.
12. Павлова, Т.В. Анализ качества жизни у пожилых больных с раком предстательной железы / Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, И.А. Павлов // Геронтологический журнал им. В.Ф. Купревича. – 2010. – № 2. – С. 55-56.
13. Павлова, Т.В. Инновационные методы исследования возрастной патологии / В.В. Башук, Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, Д.А. Колесников, И.Ю. Гончаров, А.В. Нестеров // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 14-17.
14. Павлова, Т.В. Рак предстательной железы в структуре возрастной патологии / Т.В. Павлова, Д.В. Бессмертный, А.А. Комисова, А.Н. Ильницкий, Н.М. Куницина, И.А. Павлов // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 1. – С. 81-84.
15. Переверзев, А.С. Рак простаты / А.С. Переверзев, М.И. Коган. – Харьков, 2004. – 231 с.
16. Петров, С. Б. Повышение частоты выявления локализованного рака предстательной железы при мультифокальной биопсии / С.Б. Петров, Е.И. Велиев, Р.А. Елоев // Вестн. С.-Петербург. гос. мед. академии. – 2002. – № 3. – С. 80-82.
17. Пушкар, Д.Ю. Скрининг рака предстательной железы / Д.Ю. Пушкар, А.В. Говоров, А.В. Бормотин // Урология. – 2003. – № 1. – С. 10-15.
18. Bahn, D.K. Cryosurgical ablation therapy for prostate cancer / D.K. Bahn, F. Lee // Arch Ital Urol. Androl. – 2000. – Vol. 72. – P. 302-304.
19. Brasso, K. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality / K. Brasso, P. Iverson // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. – 1999. – № 203. – P. 29-33.
20. Coakley, F.V. Magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging of prostate cancer / F.V. Coakley [et al.] // J. Urol. – 2003. – V 170 (suppl). – P. 69-75; discussion S. 75-76.
21. Hameed, O. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues / O. Hameed, J. Sublett, P.A. Humphrey // Am J Surg Pathol. – 2005. – Vol. 29, № 5. – P. 579-587.
22. Jiang, T. P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma / T. Jiang [et al.] // Zhonghua Nan Ke Xue. – 2005. – Vol. 11. – № 6. – P. 448-451.
23. Kurita, T. Role of p63 and basal cells in the prostate / T. Kurita, R.T. Medina, A.A. Mills, G.R. Cunha // Development. – 2004. – Vol. 131, № 20. – P. 4955-4964.
24. Moher, D. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials / D. Moher, K.F. Shultz, D.G. Altman // Ann Intern Med. – 2001. – Vol. 8. – P. 657-662.
25. Moul, J.W. Does this man have prostate cancer? / J.W. Moul // Oncology news international. – 2000. – Vol. 9, № 9. – P. 151-156.
26. Moul, J.W. Equal Access. Erases. Racial Disparity in Prostate Cancer Stage / J.W. Moul // Oncology. – 2002. – Vol. 11, № 4. – P. 20-35.
27. Ojea Calvo, A. Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies / A. Ojea Calvo [et al.] // Arch Esp. Urol. – 2004. – Vol. 5, № 8. – P. 805-816.
28. Rioux-Leclercq, N. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma / N. Rioux-Leclercq // Hum Pathol. – 2005. – Vol. 36. – № 5. – P. 531-535.
29. Schlomm, T. Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers / T. Schlomm // Mod Pathol. – 2008. – Vol. 21. – № 11. – P. 1371-1378.
30. Scholzen, T., Gerdes, J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown / T. Scholzen, J. Gerdes // J. Cell. Physiol. – 2000. – Vol. 182, № 3. – P. 311-322.
31. Singh, H. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy / H. Singh [et al.] // Urol. – 2003. – V. 171. – P. 1089.
32. Taftachi, R. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67 / R. Taftachi [et al.] // BJU Int. – 2005. – Vol. 95, № 4. – P. 650-654.

PROSTATE CANCER AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM (RESEARCH AND LITERATURE REVIEW)

T.V. PAVLOVA
I.A. PAVLOV
D.V. BESSMERTNYI

*Belgorod National
Research University*

e-mail: pavlova@bsu.edu.ru

Prostate Cancer (PC) is one of the important urology problems. It's become one of the most common diseases of male population in most countries at the beginning of XXI century. Evaluation of the tumor, tumor staging, degree of urination impairment are significant prognosis factors affecting the survival rate of patients with both local and metastatic PC. The comparison of biochemical and morphological markers is important as well.

Keywords: polymorbidity, prostate cancer, immune morphology.