

Прогрессирующий рак предстательной железы с метастазированием в уретру: клинический случай

А.А. Кельн¹⁻³, Д.Г. Алифов¹, А.В. Ратобольских^{1,2}, М.А. Засорина¹, Л.В. Волынкина², А.В. Купчин^{2,3}, В.Г. Новоселов³, А.В. Вайрадян^{2,3}, М.С. Шведский¹

¹ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 625023 Тюмень, ул. Одесская, 54;

²ГБУЗ ТО «Многопрофильный клинический медицинский центр «Медицинский город»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Барнаульская, 32;

³Областной урологический центр АО «Медико-санитарная часть «Нефтяник»; Россия, 625000 Тюмень, ул. Юрия Семовских, 8/1

Контакты: Артем Александрович Кельн artyom-keln@yandex.ru

Метастазы рака предстательной железы являются основной причиной смерти среди мужчин. Почти у всех мужчин, умерших от рака предстательной железы, имелись предшествующие метастазы в костях или других органах, включая лимфатические узлы, легкие и печень. Уретра – одна из самых редких локализаций метастазирования. В статье представлен клинический случай метастаза аденокарциномы предстательной железы, который развился через 36 мес после радикальной простатэктомии, описаны диагностика и лечение данного пациента.

Ключевые слова: рак предстательной железы, аденокарцинома, метастаз, уретра

Для цитирования: Кельн А.А., Алифов Д.Г., Ратобольских А.В. и др. Прогрессирующий рак предстательной железы с метастазированием в уретру: клинический случай. Онкоурология 2022;18(4):136–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-136-140

Progressive prostate cancer with metastasis in the urethra: clinical case

A.A. Keln¹⁻³, D.G. Alifov¹, A.V. Ratobolskikh^{1,2}, M.A. Zazorina¹, L.V. Volynkina², A.V. Kupchin^{2,3}, V.G. Novoselov³, A.V. Vayradyan^{2,3}, M.S. Shvedskiy¹

¹Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia; 54 Odesskaya St., Tyumen 625023, Russia;

²Multispecialty Clinical Medical Center “Medical City”; 32 Barnaul'skaya St., Tyumen 625000, Russia;

³Regional Urological Center, “Neftyannik”; 8/1 Yuriya Semovskikh St., Tyumen 625000, Russia

Contacts: Artem Aleksandrovich Keln artyom-keln@yandex.ru

Prostate cancer metastases are a major cause of death among men. Almost all men who died from prostate cancer previously had metastases to the bones or other sites, including the lymph nodes, lung, and liver. Urethral metastases are one of the rarest locations of prostate cancer metastases. In this clinical case, we present a case of a man who had a recurrence of prostatic adenocarcinoma 36 months after radical prostatectomy; diagnosis and treatment of the patient are described.

Keywords: prostate cancer, adenocarcinoma, metastasis, urethra

For citation: Keln A.A., Alifov D.G., Ratobolskikh A.V. et al. Progressive prostate cancer with metastasis in the urethra: clinical case. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(4):136–40. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-136-140

Введение

Метастатический рак предстательной железы (РПЖ) – одна из основных причин смерти мужчин от злокачественных новообразований во всем мире [1]. В то время как пациенты с локализованными формами РПЖ чувствительны к андрогендепривационной терапии (АДТ)

и хорошо поддаются лечению, пациенты с метастатическим РПЖ приобретают устойчивость к АДТ и умирают от прогрессирования заболевания [2]. С увеличением заболеваемости локализованным РПЖ доля пациентов с отдаленными метастазами на момент постановки диагноза в мире снизилась с 25 до 7 % за последние 20 лет [3],

в то время как общее число пациентов с первичным метастатическим РПЖ остается стабильным (около 400 тыс. мужчин в год). Пятилетняя выживаемость пациентов с отдаленными метастазами на момент установления диагноза увеличилась с 19 до 34 % за последние 30 лет [4].

Прогрессирование РПЖ в основном связано с появлением метастазов в регионарных лимфатических узлах и костях осевого скелета, но также часто в практике встречаются очаги в печени, легких, забрюшинных лимфатических узлах, надпочечниках. В то же время РПЖ способен метастазировать в уретру. В зарубежной литературе описано 5 случаев метастатического поражения уретры, в отечественной — ни одного.

Клинический случай

У пациента Е., 60 лет, в декабре 2017 г. при обследовании у уролога в поликлинике по месту жительства было выявлено повышение уровня простатического специфического антигена (ПСА) до 12,9 нг/мл. При трансректальном ультразвуковом исследовании предстательной железы в центральной зоне обнаружено большое скопление гиперэхогенных участков, расположенных в обеих долях, размерами до 7–8 мм. В периферической зоне левой доли определялся гипоэхогенный участок размером до 20 мм с признаками кровотока при цветовом доплеровском картировании. Объем предстательной железы 50,4 см³. Данные пальцевого ректального обследования: предстательная железа увеличена в размере, плотная, безболезненная, междолевая борозда практически не определяется.

В январе 2018 г. пациенту была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы из 12 точек. Результат морфологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований: в 1 столбике высокодифференцированная аденокарцинома с градицией по шкале Глисона 6 (3 + 3) 100 %.

Больному была проведена радикальная робот-ассистированная простатэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Послеоперационное морфологическое заключение: ацинарная аденокарцинома предстательной железы (объем опухоли

65 % от объема предстательной железы), сумма баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), без инвазивного роста в семенные пузырьки, инвазия и рост за пределы капсулы железы. В простатической части уретры и линии резекции признаков опухолевого роста нет (рис. 1). В 13 удаленных лимфатических узлах с признаками вторичной смешанной гиперплазии без опухолевого роста.

С окончательным диагнозом РПЖ pT3aN0M0, III стадия, пациент находился на диспансерном наблюдении. При первом анализе через 8 нед после простатэктомии уровень ПСА составил 0,1 нг/мл. Через 8 мес у пациента был диагностирован биохимический рецидив (уровень ПСА 0,5 нг/мл). Локорегионарный рецидив и дистантные метастазы исключены при выполнении остеосцинтиграфии, магнитно-резонансной томографии органов малого таза, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки и брюшной полости.

Пациенту были проведены 6-месячный курс терапии аналогами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона и дистанционная лучевая терапия на ложе предстательной железы и малый таз с разовой очаговой дозой 2,3 Гр и суммарной очаговой дозой 50 Гр в формате 3D-конформного облучения. После проведенного лечения уровень ПСА не превышал значения 0,03 нг/мл.

В ноябре 2020 г. пациент начал предъявлять жалобы на наличие крови в первой порции мочи. Больному была выполнена уретероцистоскопия: в области проксимального бульбозного отдела уретры на расстоянии 4,0 см от уретровезикального анастомоза, на 7–8 ч условного циферблата определялось образование багрового цвета с бугристой поверхностью до 7 мм в диаметре. Выполнена щипковая биопсия, результат которой показал морфологическую картину метастаза ацинарной аденокарциномы предстательной железы в уретре. Результат ИГХ-исследования: метастаз ацинарной аденокарциномы, клетки опухоли ПСА+, цитокератин 7—. Пациенту были проведены магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастным усилением, КТ органов брюшной полости и грудной клетки, колоноскопия. По данным обследований признаков опухолей другой локализации, рецидива и метастазирования РПЖ не выявлено.

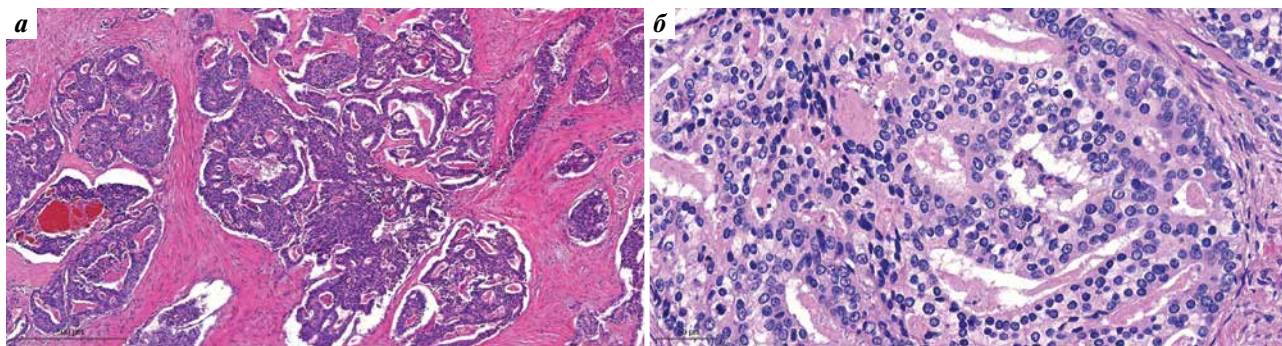


Рис. 1. Ацинарная аденокарцинома первичной опухоли предстательной железы (окраска гематоксилином и эозином, $\times 500$ (а), $\times 50$ (б))
Fig. 1. Acinar adenocarcinoma of primary tumor of the prostate (hematoxylin and eosin staining, $\times 500$ (a), $\times 50$ (b))

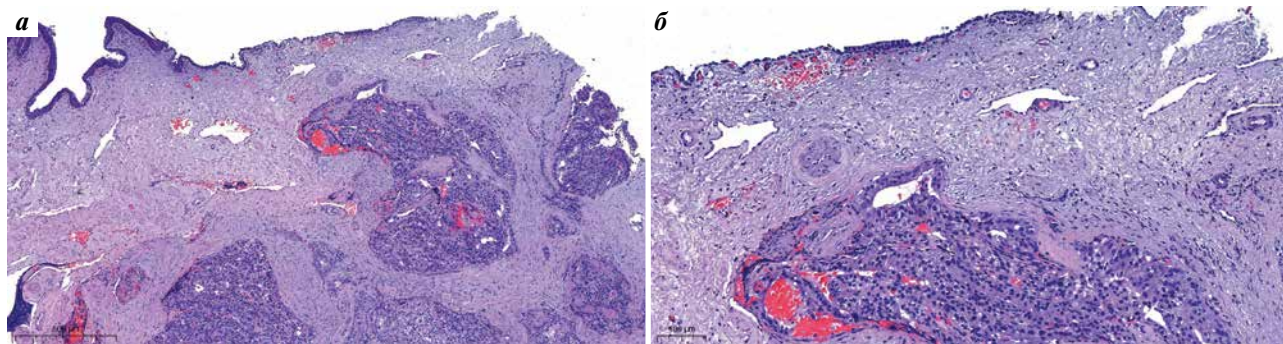


Рис. 2. Метастаз ацинарной аденокарциномы предстательной железы в уретре (окраска гематоксилином и эозином, $\times 500$ (а), $\times 100$ (б))
Fig. 2. Metastasis of acinar adenocarcinoma of the prostate (hematoxylin and eosin staining, $\times 500$ (a), $\times 100$ (b))

С учетом сохраняющейся периодической гематурии и в целях получения большего количества материала для морфологического исследования пациенту было выполнено оперативное лечение на уретре.

Была проведена резекция уретры с анастомозом по Хольцову. Макроскопическая оценка: фрагмент уретры размером $2,0 \times 1,2 \times 0,6$ см, слизистая оболочка розовая, структура слоев уретры сохранена, экзофитное образование размером $0,8 \times 0,4 \times 0,3$ см, ярко-коричневого цвета, занимающее $1/3$ просвета. Морфологическая картина метастаза ацинарной аденокарциномы предстательной железы в уретре с очагами периваскулярного роста, с опухолевыми эмболами в нескольких сосудах (рис. 2).

В сентябре 2021 г. пациент самостоятельно обнаружил 2 образования в кавернозных телах полового члена. Уровень ПСА составлял $<0,02$ нг/мл. Пациенту была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{68}Ga -простатическим специфическим мембранным антигеном (ПСМА). По заключению исследования выявлены очаги накопления радиофармацевтического препарата в области проксимальной части уретры и головки полового члена, а также изменения в правом тазобедренном суставе — сомнительные данные об опухолевой природе, вероятнее, воспалительные изменения. У пациента исследованы серологические маркеры нейроэндокринной опухоли, которые оказались в пределах нормальных значений: уровни нейронспецифической енолазы 5,22 нг/мл (норма 0,05—370 нг/мл), хромогранин А 17,7 нг/мл (норма 0—93 нг/мл).

Для получения морфологического материала пациенту было предложено провести оперативное лечение на половом члене. Выполнено удаление образований. Макроскопическая оценка: фрагменты ткани размерами $1,0 \times 0,7 \times 0,6$ и $1,2 \times 1,0 \times 1,0$ см, ярко-коричневого цвета. Морфологическая картина образований — ацинарная аденокарцинома (метастаз аденокарциномы предстательной железы) с суммой баллов по шкале Глисона 8 (4 + 4), с признаками сосудистой инвазии, очагами изъязвления опухоли. Результат ИГХ-исследования: метастаз ацинарной аденокарциномы, клетки опухоли ПСА+, цитокератин 7+. По данным ИГХ-исследования отсутствовала экспрессия

маркеров CD56, синаптофизина, что исключает нейроэндокринную дифференцировку опухоли, также не выявлена микросателлитная нестабильность. Данные всех имеющихся опухолевых образцов обсуждены с использованием телемедицинских технологий в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Окончательное патоморфологическое заключение соответствовало локальному отчету.

Был проведен анализ статуса мутаций генов, отвечающих за репарацию ДНК путем гомологичной рекомбинации. Выявлено наличие мутации CHEK2.

Обсуждение

В литературе практически отсутствуют исследования с большой выборкой пациентов с метастазами РПЖ в уретре, ввиду того что данный путь прогрессии опухоли крайне редкий. Нет единого мнения относительно подходов к лечению таких пациентов, поскольку невозможно провести крупные рандомизированные испытания. В настоящий момент оптимальные терапевтические подходы основываются на клинических рекомендациях лечения метастатического РПЖ и ретроспективном анализе описанных в литературе случаев [5].

Впервые случай метастазирования РПЖ в уретру был описан F. Aydin в 1993 г. Гистологически образование уретры имело те же микроскопические характеристики, что и диагностированная годом ранее аденокарцинома предстательной железы. Автор предположил, что такой вид метастазирования мог быть спровоцирован проведением трансуретральной резекции предстательной железы [6]. Другой клинический случай был описан G.B. Taylor и соавт. в 1998 г. Авторы отметили изолированное метастазирование в уретру после катетеризации и трансуретральной резекции предстательной железы [7].

В 2001 г. С. Ohyama и соавт. описали клинический случай обнаружения метастаза в уретре до выявления первичного РПЖ. В связи с этим была применена другая тактика лечения: проведена неoadъювантная терапия цисплатином и пирарубицином с последующей радикальной простатэктомией [8]. Другой метод лечения метастаза в уретре выбрали J.M. Green и соавт. Пациенту была выполнена трансуретральная резекция

образования и АДТ [9]. У всех пациентов в описанных клинических случаях зарегистрирована хорошая выживаемость при наблюдении в течение 14 мес. В то же время все авторы предполагают появление такого редкого вида метастазирования из-за проведения трансуретральных хирургических вмешательств на предстательной железе. В нашем случае простатэктомия была выполнена с помощью робот-ассистированной техники, что исключает данный этиологический фактор.

На сегодняшний день одной из наиболее перспективных сфер является изучение известных маркеров при нетипичном клиническом течении РПЖ, а именно анализ генетических паттернов. Наследственный фактор в развитии онкопатологии играет большую роль. В связи с этим все чаще врачи-онкологи исследуют своих пациентов на наличие онкогенов или мутаций в генах-супрессорах. В настоящее время в панель исследуемых генов входят *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BARD*, *BRIP1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCA*, *PALB2*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD54L*. Не так давно в диагностические панели генетического тестирования был включен *CHEK2*. Панели нацелены на различные наследственные виды РПЖ, и *CHEK2* входит в число генов с самой высокой частотой мутаций. Однако наличие множества вариантов неизвестной значимости с определенной распространенностью в популяции не позволяет точно оценить риск, связанный с конкретными типами опухолей у носителей мутации *CHEK2*. Таким образом, обнаружение варианта *CHEK2* иногда воспринимается как препятствие для окончательной генетической интерпретации, а не как преимущество для клинического ведения пациента. Наиболее частые локализации злокачественных новообразований при мутации *CHEK2* — молочная, предстательная железы и др. [9].

Связь мутации *CHEK2* с развитием РПЖ была предположена еще в 2003 г., когда X. Dong и соавт. выявили 18 уникальных мутаций *CHEK2* у 15 (3,75 %) из 400 пациентов со спорадическим РПЖ и у 11 (3,69 %) из 298 пациентов с герминальным РПЖ [10]. Эта ассоциация была подтверждена в последующих исследованиях. Так, результаты исследования L. Stolarova и соавт. продемонстрировали, что 82 (11,8 %) из 692 мужчин с метастатическим РПЖ несут мутацию в некоторых из 16 проанализированных генов репарации ДНК. Носители *BRCA2* ($n = 37$; 44 %), *ATM* ($n = 11$; 13 %), *CHEK2* ($n = 10$; 12 %) и *BRCA1* ($n = 6$; 7 %) составили более 75 % всех носителей мутаций [11].

Эти данные подтвердили P. Isaacsson Velho и соавт., которые обнаружили аналогичную долю носителей мута-

ции (21 (14 %) из 150) среди пациентов с РПЖ с идентичной долей пораженных генов: *BRCA2* ($n = 9$; 43 %), *ATM* ($n = 3$; 14 %), *CHEK2* ($n = 3$; 14 %) и *BRCA1* ($n = 2$; 9 %) [12]. Более того, у пациентов с мутациями значительно чаще выявлялись внутрипротоковая аденокарцинома (47,6 % против 11,6 % у носителей; $p = 0,003$) и наличие лимфоваскулярной инвазии (52,3 % против 13,9 %; $p < 0,001$). Таким образом, авторы пришли к выводу, что генетическое тестирование следует предлагать пациентам с этими клинико-патологическими характеристиками.

Более крупный перекрестный анализ данных 1328 мужчин с РПЖ, проведенный V.N. Giri и соавт., выявил 15,6 % носителей мутаций. У 10,9 % пациентов были обнаружены мутации в генах репарации ДНК (*BRCA2* > *CHEK2* > *ATM* > *BRCA1*) с морфологическим типом опухоли оценки по шкале Глисона ≥ 8 [13].

Y. Wu и соавт. проанализировали связь выживаемости пациентов с РПЖ с мутациями *CHEK2*. Авторы отметили, что наличие мутации *CHEK2* ассоциировано с большим риском смерти по сравнению с таковым в общей популяции пациентов с РПЖ (1,28 % против 0,16 %; $p = 0,004$) [14].

S. Yadav и соавт. не обнаружили существенной взаимосвязи между носительством мутаций и выживаемостью пациентов, но они выявили, что мутации в *ATM*, *BRCA2*, *CHEK2*, *FANCM* и *TP53* значительно чаще встречались у пациентов с метастатическими формами РПЖ [15].

В нашем клиническом примере пациент является носителем мутации гена *CHEK2*. С учетом того что, по изученным данным литературы, имеется высокая вероятность прогрессирования РПЖ, в ходе диспансерного наблюдения за пациентом проводится комплекс обследований: регулярное определение уровней ПСА и тестостерона, оценка локального статуса, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА 1 раз в 3 мес. На данный момент пациент получает комбинированную АДТ: аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона и ингибиторы андрогеновых рецепторов нового поколения. В то же время с учетом наличия у пациента мутации *CHEK2* при прогрессировании РПЖ возможно изменение лечения на терапию PARP-ингибиторами.

Заключение

Метастазирование РПЖ в уретру является довольно редким. К факторам риска развития такой патологии можно отнести прежде всего наличие генетических факторов, низкую степень дифференцировки, более высокую стадию Т.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol* 2019;10(2):63–89. DOI: 10.14740/wjon1191
2. Litwin M.S., Tan H.J. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA* 2017;317(24):2532–42. DOI: 10.1001/jama.2017.7248
3. Кельн А.А., Алифов Д.Г., Купчин А.В. Совершенствование скрининговых программ раннего выявления рака предстательной железы. *Академический журнал Западной Сибири* 2019;15(5 (82)):42–3. DOI: 10.1001/jama.2017.7248
Keln A.A., Alifov D.G., Kupchin A.V. Improvement of screening programs for early detection of prostate cancer. *Akademicheskii zhurnal Zapadnoy Sibiri = Academic Journal of West Siberia* 2019;15(5 (82)):42–3. (In Russ.).
4. Holm H.V., Dahl A.A., Klepp O.H., Fosså S.D. Modern treatment of metastatic prostate cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2017;137(11):803–5. DOI: 10.4045/tidsskr.16.0265
5. Eng T.Y., Chen T.W., Patel A.J. et al. Treatment and outcomes of primary urethra cancer. *Am J Clin Oncol* 2018;41(9):905–8. DOI: 10.1097/COC.0000000000000391
6. Aydin F. Endometrioid adenocarcinoma of prostatic urethra presenting with anterior urethral implantation. *Urology* 1993;41(1):91–5. DOI: 10.1016/0090-4295(93)90255-9
7. Taylor G.B., McNeal J.E., Cohen R.J. Intraductal carcinoma of the prostate metastatic to the penile urethra: a rare demonstration of two morphologic patterns of tumor growth. *Pathology* 1998;30(2):218–21. DOI: 10.1080/00313029800169306
8. Ohya C., Takyu S., Yoshikawa K. et al. Adenocarcinoma arising from the prostatic duct mimicking transitional cell carcinoma. *Int J Urol* 2001;8(7):408–11. DOI: 10.1046/j.1442-2001.00323.x
9. Green J.M., Tang W.W., Jensen B.W., Orihuela E. Isolated recurrence of ductal prostate cancer to anterior urethra. *Urology* 2006;68(2):428.e13–5. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.024
10. Dong X., Wang L., Taniguchi K. et al. Mutations in CHEK2 associated with prostate cancer risk. *Am J Hum Genet* 2003;72(2):270–80. DOI: 10.1086/346094
11. Stolarova L., Kleiblova P., Janatova M. et al. CHEK2 germline variants in cancer predisposition: stalemate rather than checkmate. *Cells* 2020;9(12):2675. DOI: 10.3390/cells9122675
12. Isaacsson Velho P., Silberstein J.L., Markowski M.C. et al. Intraductal/ductal histology and lymphovascular invasion are associated with germline DNA-repair gene mutations in prostate cancer. *Prostate* 2018;78(5):401–7. DOI: 10.1002/pros.23484
13. Giri V.N., Hegarty S.E., Hyatt C. et al. Germline genetic testing for inherited prostate cancer in practice: implications for genetic testing, precision therapy, and cascade testing. *Prostate* 2019;79(4):333–9. DOI: 10.1002/pros.23739
14. Wu Y., Yu H., Zheng S.L. et al. A comprehensive evaluation of CHEK2 germline mutations in men with prostate cancer. *Prostate* 2018;78(8):607–15. DOI: 10.1002/pros.23505
15. Yadav S., Hu C., Hart S.N. et al. Evaluation of germline genetic testing criteria in a hospital-based series of women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(13):1409–18. DOI: 10.1200/JCO.19.02190

Вклад авторов

А.А. Кельн: разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи;
Д.Г. Алифов, М.А. Засорина: статистический анализ полученных данных;
А.В. Ратобольских, А.В. Вайрадян: анализ полученных данных;
Л.В. Волюнкина, А.В. Купчин: обзор публикаций по теме статьи;
В.Г. Новоселов, М.С. Шведский: получение данных для анализа.

Authors' contributions

A.A. Keln: concept and study design development, article writing;
D.G. Alifov, M.A. Zazorina: statistical analysis of the obtained data;
A.V. Ratobolskikh, A.V. Vayradyan: analysis of the obtained data;
L.V. Volynkina, A.V. Kupchin: reviewing of publications of the article's theme;
V.G. Novoselov, M.S. Shvedskiy: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.А. Кельн / A.A. Keln: <https://orcid.org/0000-0002-5071-0604>
Д.Г. Алифов / D.G. Alifov: <https://orcid.org/0000-0003-2504-8353>
А.В. Ратобольских / A.V. Ratobolskikh: <https://orcid.org/0000-0002-9112-1099>
М.А. Засорина / M.A. Zazorina: <https://orcid.org/0000-0002-5347-9970>
А.В. Купчин / A.V. Kupchin: <https://orcid.org/0000-0002-0818-8621>
М.С. Шведский / M.S. Shvedskiy: <https://orcid.org/0000-0002-8854-2773>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Протокол № 58/06.1 от 07.04.2022.

Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 58/06.1 dated 07.04.2022.

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

Статья поступила: 07.04.2022. Принята к публикации: 21.01.2023.

Article submitted: 07.04.2022. Accepted for publication: 21.01.2023.