

Хмара Т.Г., Чехонацкая М.Л., Приезжева В.Н., Илясова Е.Б., Кочанов С.В.

**Сравнительный анализ данных клиничко-лабораторных и лучевых методов диагностики при раке предстательной железы с учетом гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона**

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

**Введение**

Рак предстательной железы (РПЖ) – актуальная и социально значимая проблема. По данным аутопсийного материала, РПЖ встречается у 30-40% мужчин старше 50 лет. Клинически значимые формы развиваются приблизительно у 13%, а умирает от РПЖ около 3% мужчин. Рак предстательной железы занимает четвёртое место в структуре причин смерти мужчин от злокачественных новообразований. В странах Европейского Союза от этого заболевания ежегодно умирают около 40 000 мужчин. Постепенный рост заболеваемости, а также старение населения приведет к 2020 году к увеличению заболеваемости ещё на 50%. По величине прироста в России РПЖ занимает второе место после меланомы и значительно превосходит злокачественные заболевания лёгких и желудка [3].

Безусловно, диагноз рака простаты является диагнозом морфологическим, и все методики обследования направлены на определение показаний к биопсии. Повышение уровня простат-специфического антигена (ПСА) сыворотки крови, наличие участков повышенной плотности в ткани простаты при ректальном осмотре, обнаружение гипоэхогенных участков при ультразвуковом исследовании или их сочетание являются показанием к выполнению биопсии простаты. Биопсия является окончательным методом первичной диагностики РПЖ, позволяющим не только получить морфологическую верификацию диагноза, но и определить степень распространенности первичной опухоли (а, следовательно, и стадию заболевания по местной распространенности) и степень ее дифференцировки [9].

Показатель Глисона оказался чрезвычайно точным прогностическим критерием, определяющим активность опухоли, вероятность инвазии капсулы простаты и семенных пузырьков, метастатическое поражение лимфатических узлов. От степени дифференцировки опухоли во многом зависит ее биологическое поведение и дальнейшая лечебная тактика. В литературе, особенно отечественной, данный аспект изучен недостаточно. Статьи, посвященные сопоставлению лабораторных и лучевых методов с данными патоморфологического исследования, единичны.

**Целью** нашего исследования явилось проведение корреляции клиничко-лабораторных и лучевых признаков в зависимости от гистоморфологической градации рака предстательной железы по шкале Глисона.

**Материал и методы**

Были обследованы 217 пациентов в возрасте 48-88 лет (средний возраст составил  $68,8 \pm 7,88$  лет), поступивших в клинику урологии ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России с подозрением на рак предстательной железы. В зависимости от результатов гистологического исследования все пациенты были разделены на две группы. Основную группу составили 157 (72,4%) пациентов с морфологически верифицированным РПЖ в возрасте 50-88 лет (средний возраст  $69,3 \pm 7,6$  лет). В группу сравнения вошли пациенты с аденомой предстательной железы ( $n=60$  (27,6%)) в возрасте 48-85 лет (средний возраст составил  $68,1 \pm 8,7$  лет), у которых наличие опухоли по данным пункционной биопсии не подтвердилось.

Согласно клинической классификации по системе TNM, разработанной Международным противораковым союзом в 2002г., T1 стадия патологического процесса диагностирована у 16 (10,2%) больных, T2 – у 30 (19,1%) человек, у большинства больных выявлена T3 стадия РПЖ – 98 (62,5%) человек, и у 13 (8,2%) – T4 стадия с наличием отдаленных метастазов (диаграмма 1).

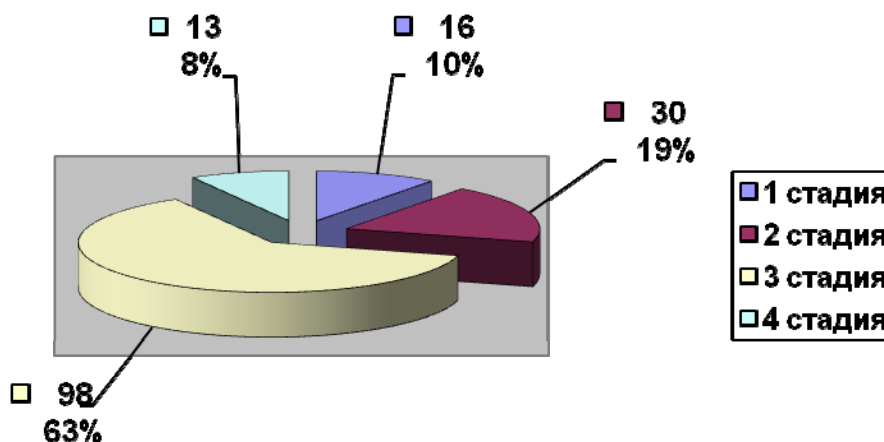


Диаграмма 1. Распределение пациентов с РПЖ по стадиям патологического процесса

Всем пациентам выполнялось пальцевое ректальное исследование, при котором оценивались размеры предстательной железы, структура, наличие патологических образований, их плотность, локализация. Обращали внимание на симметричность железы, состояние срединной борозды, консистенцию простаты, взаимоотношение со слизистой прямой кишки над железой. Признаками, характерными для злокачественного процесса предстательной железы, считали пальпируемые узловые элементы, повышение плотности железы, ее асимметрию, бугристую поверхность. Признаками распространенного РПЖ считали несмещаемость (или малую смещаемость) слизистой прямой кишки над железой.

Концентрацию общего ПСА определяли 132(84%) пациентам основной группы, 53(88,3%) – контрольной. Уровень общего и свободного ПСА исследовали у 110(70,1%) пациентов с РПЖ, 45(75%) – с АПЖ. Уровень ПСА сыворотки крови определяли иммуноферментным анализом на автоматизированном анализаторе CobasCore с использованием тест-систем CobasCorePSATotalEIA и CobasCorePSAfreeEIA (HoffmanlaRoche, Швейцария). Уровень ПСА не определялся у пациентов, поступивших в экстренном порядке с острой задержкой мочеиспускания (ОЗМ).

Учитывая, что увеличение уровня ПСА в ряде случаев отмечается при заболеваниях неопухолевой природы, с целью повышения диагностической ценности теста на ПСА нами использовался ряд индексов, которые, по мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, повышают диагностическую ценность теста на ПСА (соотношение свободного и связанного ПСА (f/t ПСА, плотность ПСА (ПСА d) (соотношение уровня общего ПСА к объему предстательной железы), плотность свободной фракции ПСА (f-ПСА-d)).

Трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование предстательной железы, как в режиме серой шкалы, так и с применением цветового и энергетического доплеровского картирования выполнялось всем пациентам (n = 217) на аппарате SA 9900 Medison трансабдоминальным датчиком 3,5 - 5,0 МГц, трансректальным – 7,5 МГц по общепринятой методике. При трансабдоминальном ультразвуковом исследовании брюшной полости проводилось изучение печени и забрюшинных лимфатических узлов, входящих в состав поясничных и тазовых сплетений. При ультразвуковом исследовании почек оценивали состояние паренхимы, ее толщину, чашечно-лоханочную систему. Затем изучали мочевой пузырь, его стенки, содержимое, устья мочеточников, расположение предстательной железы по отношению к пузырю.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза проводилась на аппарате SiemensExpert с напряженностью магнитного поля 1,0 Тл с использованием катушки «Body-array» для тела в модифицированной программе T2/TSE с параметрами (TR = 3500 мс; TE = 120 мс; турбо фактор = 7; матрица = 512 384; FOV = 400 мм; толщина среза – 3 мм; интервал = 0 %), количество срезов – от 26 до 30 в зависимости от размера железы. На серии магнитно-резонансных (МР) томограмм органов малого таза, взвешенных по T1 и T2 в трех проекциях оценивались размеры предстательной железы, ее контуры, структура, наличие патологических узловых образований, их локализация, интенсивность, размеры. МР-анатомия предстательной железы изучалась в T1 ВИ, а наличие патологических образований – в T2 ВИ. Обращали внимание на состояние капсулы простаты, оценивали семенные пузырьки, мочевой пузырь, их размеры, стенки пузыря. Изучали взаимоотношение предстательной железы с соседними органами (с семенными пузырьками, прямой кишкой, мочевым пузырем). Оценивали состояние окружающей парапростатической клетчатки, регионарных лимфатических узлов. Изучали яички, наличие свободной жидкости в полости малого таза.

Диагностика завершалась выполнением мультифокальной трансректальной биопсии под ультразвуковым контролем на аппарате Mylab 15 трансректальным датчиком 7,5 МГц. При этом забор осуществлялся из подозрительных на злокачественный процесс опухолевых элементов, особенно гипо- и изоэхогенной плотности, локализующихся в периферических отделах предстательной железы, из гиперваскулярных узловых элементов и зон сосудистой дезорганизации. При помощи специальной высокоскоростной автоматической иглы (т.н. «биопсийного пистолета») через прямую кишку производили забор кусочков ткани простаты (как минимум, по 3 из каждой доли), которые впоследствии отправлялись на цитологическое и гистологическое исследование.

Все методы диагностики сопоставлялись с данными морфологического исследования биоптатов и удаленных во время операции препаратов. Для гистологической классификации злокачественных опухолей предстательной железы применяли шкалу гистоморфологической градации Глисона. Данная шкала различает пять градаций (1966) [13,14] и основана на степени организации клеток опухоли в виде четко различимых железистых структур.

Градация 1: опухоль состоит из небольших однородных желез с минимальными изменениями ядер.

Градация 2: опухоль состоит из скоплений желез, все еще разделенных стромой, но расположенных ближе друг к другу.

Градация 3: опухоль состоит из желез различного размера и строения и, как правило, инфильтрирует строму и окружающие ткани.

Градация 4: опухоль состоит из явно атипичных клеток и инфильтрирует окружающие ткани.

Градация 5: опухоль представляет собой слои недифференцированных атипичных клеток.

Ввиду того, что РПЖ часто имеет неоднородную структуру, для подсчета баллов по Gleason суммируют две наибольшие по значению градации.

### Результаты и обсуждение

Подозрением на РПЖ и показанием к трансректальной биопсии простаты являлись: симптомы расстройства мочеиспускания (дизурия, никтурия), жалобы больных на слабость, похудание, боли в промежности и над лобком, примесь крови в моче; пальпаторно – увеличение предстательной железы, диффузное либо локальное уплотнение (вплоть до каменистой плотности), асимметрию долей, несмещаемость или малая смещаемость слизистой прямой кишки над железой.

Результаты наших исследований показали, что у 82 (37,8%) больных с подозрением на рак предстательной железы патологических изменений, характерных для злокачественного процесса, при пальцевом ректальном исследовании не выявлено. В последующем у 40 (48,8%) из них верифицирована аденома предстательной железы, а у 42 (51,2%) – РПЖ. Эту группу составили пациенты с локализованными формами патологического процесса: T<sub>1</sub> стадия диагностирована у 10 (23,8%), T<sub>2</sub> – у 18 (42,9%), T<sub>3a</sub> – у 14 (33,3%). В 9 наблюдениях балл по шкале Глисон составил менее 5, в 33 – 5-7.

В 35 случаях (22,3%) при исследовании была выявлена несмещаемость (или малая смещаемость) слизистой прямой кишки над железой, что объясняется прорастанием злокачественной опухоли за пределы органа. Данный патологический признак был

выявлен у пациентов, у которых в последующем был диагностирован распространенный РПЖ (26 больных с T<sub>3</sub> стадией РПЖ, у этих пациентов балл по шкале Глисона составил 6-8, из них 8 больных с T<sub>3b</sub>-в стадией патологического процесса, 9 пациентов с T<sub>4</sub> стадией РПЖ). Подобные изменения отмечены у 1(1,7%) пациента из 2-й группы.

При ТРУЗИ проявлениями злокачественного процесса считали: выявление узловых образований в паренхиме железы, особенно гипоехогенных, локализующихся в периферических отделах последней, асимметрию железы, неравномерность капсулы, деформацию, асимметричность сосудистого рисунка, гиперваскуляризацию узловых элементов, патологические показатели кровотока приУЗ - ангиографии.

Анализ данных МР-томограмм органов малого таза показал, что основными симптомами, свидетельствующими об опухолевом поражении предстательной железы, явились гипointенсивные зоны в периферических отделах простаты, преимущественно без четких контуров на T2 ВИ, данные признаки выявлялись у 35(76,1%) из 46 пациентов с РПЖ, и у 4(21%) с АПЖ. В остальных случаях (11(23,9%) в основной группе, 15(79%) в группе сравнения) при исследовании определялись гиперинтенсивные зоны, преимущественно в центральных отделах предстательной железы, что было расценено как проявления аденомы простаты.

При патологогистологическом исследовании оценивались столбики из правой и левой долей, дифференцировка опухоли, количество баллов по шкале Глисона. Полученное число баллов служит важным прогностическим критерием, который необходимо учитывать при определении тактики лечения больного. В клинических и прогностических целях весьма важно установить гистологические особенности роста и степень дифференцировки опухолевых клеток. Чем менее дифференцированы опухолевые клетки, тем быстрее опухоль метастазирует и хуже поддается лечению, то есть имеет более злокачественный характер [1].

Пациенты с суммой баллов по шкале Глисона до 5 составили 36%, при этом отмечено, что локализованные формы РПЖ в этой группе встречались в 38% случаев, T3 стадия составила 62%, пациенты с T4 стадией рака в этой группе не встречались. Наибольшую группу – 48% – составили пациенты с баллом по Глисона 5-7. Необходимо отметить, что локализованные формы РПЖ (T1-T2) составили 28%, распространенные – 72%, при этом T4 стадия РПЖ встречалась в 7% случаев. Сумма баллов по шкале Глисона 8-10 наблюдалась в 16% случаев, причем T1 стадия в этой группе не определялась, пациенты с T2 стадией РПЖ встречались в 15%, а распространенные формы составили 85%, при этом T4 стадия наблюдалась в 31% случаев.

Считается, что повышение уровня ПСА свыше 2,0-2,8 нг/мл в возрастной группе 40-50 лет; 2,9-3,8 нг/мл в 51-60 лет; 4,0-5,3 нг/мл в 61-70 лет и в возрасте старше 71 года – 5,6-7,2 нг/мл является неблагоприятным фактором. Однако подобное увеличение концентрации нередко происходит и при заболеваниях неопухолевой природы. Поэтому для повышения диагностической ценности теста ПСА используют ряд индексов.

Уровень общего ПСА зависит от гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона. С увеличением суммы баллов возрастает концентрация общего ПСА в сыворотке крови. Значение индекса ПСА D также зависело от гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона, отмечено увеличение индекса при возрастании баллов. Показатель f/t оказался достоверным только в группе пациентов с низкодифференцированными формами аденокарциномы предстательной железы с суммой баллов 8-10.

Сопоставление данных лучевых и гистологических методов показало, что в группе больных с суммой баллов по шкале Глисона до 5 (высокодифференцированные формы аденокарциномы предстательной железы) при ультразвуковом исследовании преобладали гипоехогенные элементы (22(39,3%)) в периферических отделах железы, изоэхогенные узловые элементы выявлены в 13(23,2%) наблюдений, у 19(33,9%) пациентов определялись разнородные образования (гипер-, гипо- и изоэхогенной структуры), гиперэхогенные выявлены в 2(3,6%) случаях. При этом сосудистая дезинтеграция отмечалась у 32(57,1%) больных.

У пациентов с показателем Глисона 5-7 (умереннодифференцированная форма аденокарциномы) получены следующие данные: гипоехогенные узловые элементы выявлены в 25(33,3%) наблюдениях, изоэхогенную структуру узловые элементы имели в 29(38,7%) наблюдениях; трудно было определить структуру патологических образований, так как они имели смешанную эхогенность у 19(25,3%) больных, гиперэхогенные определялись в 2(2,7%) случаях. Деформация, дезинтеграция сосудистого рисунка отмечалась у 50(66,7%) больных.

В группе пациентов с баллом по шкале Глисона 8-10 (низкодифференцированные формы аденокарциномы) в большинстве случаев – 18(69,2%) – практически во всех отделах определялись разнородные узловые элементы гипер-, гипо- и изоэхогенной структуры с неровными нечеткими контурами. При этом разнородность узловых элементов, по нашему мнению, связана с наличием очагов распада, кровоизлияниями, что часто может быть при распространенном злокачественном процессе. Выраженный сосудистый полиморфизм в данной группе был выявлен в 23(88,5%) наблюдениях. Необходимо отметить, что метастазирование было выявлено в 3,6% случаев при сумме баллов по шкале Глисона до 5, в 8% – при 5-7; в 15,4% – в группе пациентов с показателем Глисона 8-10 баллов.

Сопоставление данных магнитно-резонансной томографии с гистоморфологической градацией опухоли по шкале Глисона показало, что патологические изменения, характерные для РПЖ (гипointенсивные зоны, особенно в периферических отделах железы, преимущественно без четких контуров на T2 ВИ), были выявлены в 57,4% случаев при сумме баллов до 5, в 72, 7% – при сумме баллов от 5 до 7, в 100% случаев у пациентов с суммой баллов от 8 до 10. При этом увеличение лимфатических узлов выявлено в 14,3% случаев при сумме баллов до 5, в 36,4% – при сумме от 5 до 7, в 75% случаев при сумме баллов 8-10. Отдаленные метастазы не выявлены у пациентов с показателем Глисона до 5, в 18,2% наблюдений в группе больных с баллом 5-7, в 100% случаев у пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой предстательной железы (сумма баллов 8-10).

Проведенные нами исследования позволили выявить ряд особенностей: во-первых, для РПЖ, локализованного органом, характерны преимущественно высокодифференцированные, а также умереннодифференцированные формы аденокарциномы; во-вторых, при распространенном РПЖ, особенно с наличием метастазов, чаще выявляются низкодифференцированные формы аденокарциномы предстательной железы, обладающие агрессивным течением и быстрой диссеминацией злокачественного процесса.

### Выводы

Сопоставление эхографических данных с гистологической формой аденокарциномы предстательной железы показало, что при балле по шкале Глисона до 5 чаще выявляются гипозоногенные узловые элементы (39,3%), при балле 5-7 – изозоногенные (38,7%), для аденокарциномы предстательной железы с суммарным баллом 8-10 преобладают опухолевые элементы смешанной эхогенности (гипо-изо-гиперэхогенные) (69,2%). Изменения сосудистого рисунка, выявляемые при ультразвуковой доплерографии, также зависят от степени дифференцировки аденокарциномы предстательной железы: чем ниже степень дифференцировки (выше суммарный балл по шкале Глисона), тем более выражены патологические изменения сосудистого рисунка (деформация, дезинтеграция, асимметричность кровотока). Так, при сумме баллов по шкале Глисона до 5 сосудистый полиморфизм выявлялся в 57,1% случаев, при умереннодифференцированных формах аденокарциномы предстательной железы (5-7 баллов по шкале Глисона) – в 66,7%, при суммарном балле 8-10 по шкале Глисона (низкодифференцированные формы аденокарциномы предстательной железы) – в 88,5% наблюдений.

Анализ данных магнитно-резонансной томографии с патоморфологическими результатами показал, что метод МРТ в диагностике рака простаты наиболее эффективен при низкодифференцированных формах аденокарциномы предстательной железы (100%), в то время как информативность при высоко- и умереннодифференцированных формах составляет 57,4% и 72,7% соответственно. Таким образом, данный метод малоинформативен в диагностике ранних форм РПЖ, однако МРТ целесообразно использовать для оценки распространенности патологического процесса.

### Литература

1. Аляев Ю. Г., Винаров А., Безруков Е. Рак предстательной железы // Врач. 2003. № 10. С. 24-29.
2. Аляев Ю. Г., Синицын В. Е., Григорьев Н. А. Магнитно-резонансная томография в урологии. М. : Практическая медицина, 2005. 270 с.
3. Безруков Е. А. Клинико-диагностический подход к стадированию рака простаты // Материалы Российской научной конференции с международным участием «Фундаментальные исследования в уронефрологии». Саратов, 2009. С. 38-43.
4. Диагностические возможности эндоректальной МРТ в стадировании рака предстательной железы / С. П. Морозов, Е. А. Безруков, В. Е. Синицын [и др.] // Материалы 3-й Всероссийской конференции «Мужское здоровье». М., 2006. С. 150-151.
5. Допплерографическая семиотика заболеваний предстательной железы: дифференциальная диагностика и возможности прогнозирования биологической активности опухолей / Г. И. Назаренко, А. Н. Хитрова, С. Л. Арсенин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2003. № 2. С. 12-21.
6. Митина Л. А., Казакевич В. И., Степанов С. О. Ультразвуковая онкоурология / под ред.: В. И. Чиссова, И. Г. Русакова. М. : Медиа Сфера, 2005. 200 с.
7. Переверзев А. С., Коган М. И. Рак простаты. Харьков : «Факт», 2004. 232 с.
8. Платицын И. В. Магнитно-резонансная томография и ультразвуковая ангиография в диагностике и мониторинге лечения рака предстательной железы : дис... канд. мед. наук. М., 2005. 144 с.
9. Пушкарь Д. Ю., Бормотин А. В., Говоров А. В. Алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы // РМЖ. 2003. Т. 11, № 8. С. 24-29.
10. Шолохов В. Н., Бухаркин Б. В., Лепэдату П. И. Ультразвуковая томография в диагностике рака предстательной железы. М. : Фирма СТРОМ. 2006. 112 с.
11. Этюды клинической онкоурологии : сб. науч. тр. XIV межрегиональной конференции с международным участием урологов / под ред. А. С. Переверзева. Харьков, 2006. 179 с.
12. Cancer Statistics 2005 / A. Jemal, T. Murray, E. Ward [et al.] // CA Cancer J Clin. 2005. Vol. 55. P. 10-30.
13. Gleason D. F. Classification of prostate carcinoma // Cancer Chemother Rad. 1966. Vol. 26. P. 125-128.
14. Gleason D. F. Classification of prostatic carcinoma // Cancer Chemother. 1996. Vol. 50. P. 125-128.
15. McNeal J. E. Regional morphology and pathology of prostate // Amer. J. Clin. Pathol. 1968. Vol. 49. P. 347-357.