

ФГУ «МНИОИ  
им. П.А. Герцена  
Росмедтехнологий»,  
Москва

## МОРФОЛОГИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.А.Франк

*Благодаря тесному взаимодействию достижений клиники, морфологии и медико-биологических наук к настоящему времени разработаны четкие критерии морфологического диагноза предраковых заболеваний и инвазивного рака предстательной железы, ... появились возможности оценки прогноза течения болезни и предсказания распространенности процесса, а также выработки лечебной тактики.*

Современное представление о раке предстательной железы (РПЖ) – один из ярчайших примеров тесного взаимодействия технических достижений клиники, морфологии и медико-биологических наук. Эта локализация заняла ведущее место в заболеваемости злокачественными новообразованиями в последние два десятилетия, что связано прежде всего с новыми подходами к скринингу РПЖ, включающему пальцевое исследование, определение уровня простатспецифического антигена в крови (ПСА), эхографию и мультифокальную толстоигольную биопсию. Разработаны четкие критерии морфологического диагноза предраковых заболеваний и вариантов инвазивного рака [5, 6, 12]. Появились возможности оценки прогноза течения болезни и предсказания характера распространенности процесса, а также выработки лечебной тактики [2, 10, 11].

Последняя (2002 г.) TNM классификация РПЖ [12] представлена новыми градациями первичной опухоли:

T1 – непальпируемая опухоль и опухоль, не выявляемая при клиническом обследовании.

T1a – случайно обнаруженная опухоль при резекции железы – менее 5% от общего размера образца.

T1b – случайно обнаруженная опухоль – более 5% общего размера образца.

T1c – опухоль выявлена при биопсии у больных с повышенным уровнем ПСА.

T2 – опухоль ограничена пределами простаты.

T2a – опухоль занимает менее половины доли.

T2b – опухоль выходит за пределы половины доли, но занимает менее обеих долей.

T2c – опухоль занимает обе доли железы.

T3 – опухоль прорастает за пределы капсулы железы.

T3a – одно- или двустороннее распространение за пределы капсулы.

T3b – опухоль поражает семенные пузырьки.

T4 – опухоль врастает в соседние органы.

Гистологическая классификация ВОЗ 2004 года [13] включает следующие варианты:

Ацинарная аденокарцинома

- атрофическая

- псевдогиперпластическая

- из раздутых (foamy) клеток

- коллоидная

- перстневидноклеточная

- онкоцитарная

- лимфоэпителиомаподобная

- карцинома с веретенноклеточной дифференцировкой (саркоматоидная)

Протоковая аденокарцинома

- криброзная

- папиллярная

- солидная

Уротелиальная карцинома

Плоскоклеточная карцинома

Базальноклеточная карцинома

Нейроэндокринные опухоли

К морфологически значимым прогностическим признакам относят степень злокачественности, перинеуральную инвазию, сосудистую инвазию, выход за пределы капсулы, врастание в семенные пузырьки и уретру. Имеют также значение такие показатели, как объем опухоли, пролиферативная активность, число митозов, наличие рецепторов к андрогенам. Уточняется роль генетических повреждений. Большую часть указанных признаков можно определить с той или иной степенью вероятности уже при биопсии толстой иглой, что позволяет заранее определить лечебную тактику. Для этого необходимо придерживаться ряда общепринятых стандартов. Речь идет прежде всего о заборе материала для патологоанатомического исследования. Если раньше считалось максимально достаточным получение столбиков ткани из восьми точек железы, то сегодня согласились с тем, что оптимальным является от 12 до 24 биоптатов, в зависимости от объема железы, определяемого при пальцевом и ультразвуковом исследовании. Более того, объектом исследования обычно служила преимущественно периферическая зона железы, в последние годы принято и исследование переходной и центральной зон. При этом, только адекватный характер материала (длина, толщина и целостность столбика ткани) позволяет получать достоверную информацию. Каждый образец должен быть промаркирован (доля, зона), помещен в отдельный контейнер либо окрашен особым цветом.

Клиницист обязан информировать патологоанатома об уровне ПСА и результатах пальцевого и ультразвукового исследования.

Патологоанатомическое заключение должно обязательно включать вариант рака, оценку степени злокачественности опухоли, распространенность процесса и другие указанные выше признаки.

Степень злокачественности ацинарной аденокарциномы определяется по шкале Глисона. Для этого учитывается степень дифференцировки по структурным и клеточным характеристикам двух наиболее представительных участков опухоли, оцениваемых от 1 до 5 баллов, сложение которых и составляет сумму Глисона. Этот показатель не учитывает минимально представленных структур, даже если это низкодифференцированный компонент. Сумма Глисона – интегральный показатель всех исследованных фрагментов ткани. Клинически значимым оказалось и преимущественное распространение одного (основного) из компонентов суммы, который должен указываться первым [1, 2], (рис.1, 2).

Для особых вариантов РПЖ, таких как протоковая карцинома, оценка по шкале Глисона не проводится [9, 10]. Для уротелиального РПЖ степень злокачественности оценивается по критериям, разработанным для рака мочевого пузыря.

Необходимо отметить, что информация о проведенном лечении и его сроках является обязательной, поскольку морфологические изменения в результате терапии могут приводить к неправильной трактовке и диагностическим ошибкам. При гормонотерапии нередко происходит вызревание опухоли, изменение морфологии опухолевых клеток и структур, характера экспрессии различных маркеров, что отражает модификацию биологических характеристик опухоли. При лучевой терапии повреждения опухоли сопровождаются некротическими изменениями и фиброзированием ткани, однако повышения дифференцировки часто не отмечаются. После проведенного лечения сумма Глисона и площадь поражения не определяются [10].

Для оценки распространенности процесса можно опираться на процентное содержание рака в образцах

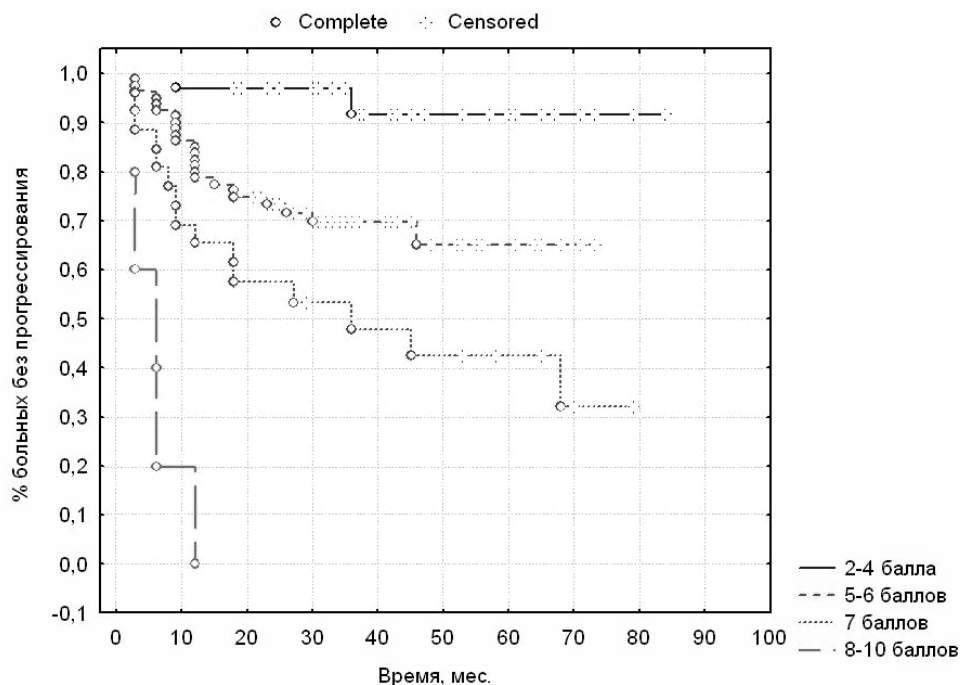


Рис. 1. Безрецидивная выживаемость больных раком предстательной железы в зависимости от суммы Глисона [1].

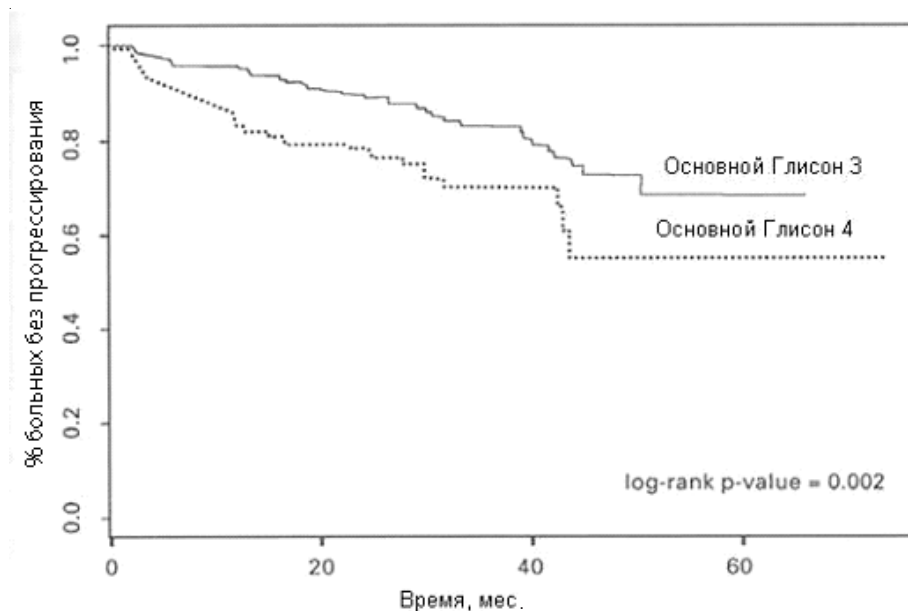


Рис.2. Роль основного компонента при сумме Глисона [1].

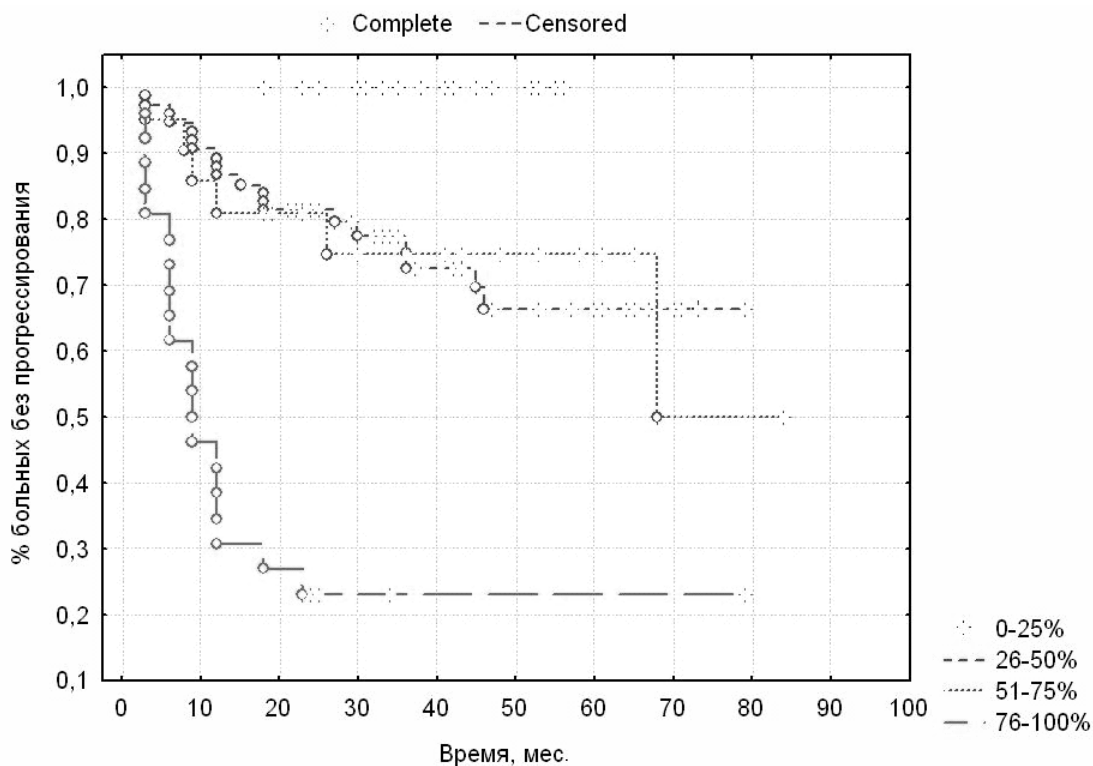


Рис.3. Роль позитивных биоптатов [1].

(рис.3), признаки инвазии за пределы капсулы железы, врастание в семенные пузырьки и уретру [2, 11]. Предстательная железа, в отличие от ряда других органов, не обладает четко выраженной собственной капсулой. Так называемая капсула представлена уплотненной фибромышечной тканью периферических отделов железы. Исключительно важно подчеркнуть, что в ткань предстательной железы нередко включены участки скелетных мышц и жировые клетки, что нередко затрудняет оценку инва-

зии за пределы капсулы по биопсийному материалу; таким образом, при мультифокальной биопсии можно говорить лишь о косвенных признаках экстракапсулярного распространения рака. Это же относится и к периневральной инвазии, так как нервные стволы могут располагаться по всей толще железы и за ее пределами. Затрудняют оценку распространения рака и очаги мышечной гиперплазии с отсутствием железистых структур, ошибочно принимаемых за внежелезистую ткань. Диагностика

инвазии зоны семенных пузырьков обычно не вызывает затруднений.

Оценка пролиферативной активности и гормонального статуса проводится с использованием иммуногистохимических методов.

Самой распространенной формой РПЖ является ацинарная аденокарцинома, однако, следует обратить внимание и на редкие (особые) формы. Протоковая карцинома простаты составляет менее 1% РПЖ, сходна по строению с протоковым раком молочной железы, нередко располагается в центральной зоне. Не составляет исключения сочетание протоковой и ацинарной карциномы. При этом последняя располагается преимущественно в периферических отделах железы. Особенности гистологического строения протокового РПЖ (крибровые, солидные и угревидные структуры) соответствовали бы 8-10 баллам при оценке по шкале Глисона, поэтому, как уже было сказано, данная система градации не используется для протокового рака. Вместе с тем, вне зависимости от цитологической и структурной атипичности, этот вариант РПЖ отличается агрессивным течением и меньшей чувствительностью к гормональной терапии, чем ацинарная аденокарцинома.

Уротелиальная карцинома составляет до 3% РПЖ. Она обычно локализуется в проксимальных отделах железистых протоков и, как правило, в момент диагностики - это местнораспространенный процесс. При постановке диагноза уротелиального РПЖ по биопсии следует исключать прорастание из мочевого пузыря и уретры. Прогноз определяется стадией и степенью дифференцировки опухоли.

Плоскоклеточный РПЖ – редкий вариант (менее 0,5%), чаще встречается комбинированный аденоплоскоклеточный рак. Прогноз неблагоприятный вследствие быстрого и распространенного метастазирования.

Нейроэндокринные опухоли предстательной железы встречаются в виде карциноидных высокодифференцированных опухолей, участков нейроэндокринной дифференцировки в ацинарной аденокарциноме и мелкоклеточного нейроэндокринного рака. Эти опухоли, особенно мелкоклеточный рак, отличаются неблагоприятным прогнозом вследствие крайне агрессивного течения.

При исследовании операционного материала после радикальной простатэктомии необходимо маркировать все зоны обеих долей ПЖ и семенные пузырьки с прилежащей тканью простаты. Особого внимания требуют края резекции. Существуют специальные методики окрашивания и маркировки хирургического края [10].

Расхождение показателей степени злокачественности по шкале Глисона между биопсийным и операционным материалом во многом зависит от соблюдения требований к мультифокальной биопсии и гетерогенности строения опухоли. При анализе операционного материала чаще происходит увеличение суммы Глисона, т.е. снижение истинной дифференцировки.

Особые трудности для патологоанатома представляет диагностика атипичических предраковых изменений ПЖ.

Эти изменения сегодня объединены в понятие простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН). В настоящее время большинство исследователей делят ПИН на две группы: высокую и низкую (high grade and low grade PIN), где высокая ПИН включает дисплазию III степени и карциному *in situ*, а низкая ПИН – дисплазию I и II степени. Диагноз карциномы *in situ* не дает оснований для проведения специфического противоопухолевого лечения, широко принята тактика активного динамического наблюдения с контролем ПСА и повторной биопсией не позднее, чем через 6 месяцев. Такие понятия, как атипичная микрогландулярная пролиферация, атипический аденоз, атипическая гиперплазия также относятся к высокой ПИН [7].

Достоверно не подтверждена роль низкой ПИН в развитии РПЖ. Вместе с тем, высокая ПИН является облигатным предраком. Средний возраст больных высокой ПИН на 10 лет меньше, чем инвазивным РПЖ. При повторных биопсиях в течение 1 года у 60-90% больных высокой ПИН выявляется инвазивный рак [8].

Трудности в дифференциальной диагностике высокой ПИН и РПЖ в патологоанатомической практике возникают достаточно часто и обычно связаны с высоким сходством карциномы *in situ* и высокодифференцированной ацинарной аденокарциномы. Наличие базального слоя клеток в структурах высокой ПИН не всегда очевидно при рутинных окрасках. При этом иммуногистохимическое исследование с высокомолекулярным цитокератином позволяет визуализировать клетки базального слоя и отказаться от диагноза инвазивного рака [5, 7].

Базальноклеточная пролиферация и гиперплазия могут ошибочно расцениваться как высокая ПИН и рак; в этих случаях следует обратить особое внимание на характеристику ядер (форма, полиморфизм, распределение хроматина, наличие и величина нуклеол). В особо трудных случаях прибегают к выявлению высоко- и низкомолекулярных цитокератинов.

Обострение хронического простатита, особенно гранулематозного и абсцедирующего, сопровождающегося атипическими реактивными изменениями эпителия и стиранием границ между железистыми структурами и стромой, также может быть причиной ошибочного диагноза рака. Иммуногистохимическое выявление экспрессии лейкоцитарных антигенов и цитокератинов позволяет уточнить характер процесса.

При исследовании биопсийного материала структуры семенных пузырьков могут ввести в заблуждение неопытного патологоанатома и явиться причиной гипердиагностики рака.

Учитывая вышеизложенные проблемы диагностики РПЖ по трепанобиопсии, необходимо отметить ограниченные возможности цитологического исследования тонкоигольной биопсии.

Сегодня патологоанатому нередко приходится использовать дополнительные иммуногистохимические исследования как для постановки первичного диагноза РП, так

и для оценки биологической агрессивности процесса.

Простатспецифический антиген (ПСА) обычно выявляется в нормальных и гиперпластических железах в апикальной части секреторных клеток. В аденокарциномах отмечается заметное снижение экспрессии ПСА, нарастающей по мере снижения дифференцировки. Одним из маркеров, характерных для нормального железистого и опухолевого эпителия простаты является простатическая кислая фосфатаза. Ее экспрессия весьма близка к экспрессии ПСА. Оба этих маркера более пригодны для дифференциальной диагностики рака простатического происхождения с опухолями другого генеза, а также определения исходной локализации новообразования при метастазах. Однако эти показатели не являются абсолютными, поскольку ПСА может экспрессироваться в редких случаях и в тканях и в опухолях другого происхождения, в частности при аденокарциномах из периуретральных желез, в том числе и у женщин, аденомах и аденокарциномах мочевого пузыря, аденокарциномах слюнных желез, а также в тератомах. Кроме того, следует иметь в виду, что при выраженном снижении дифференцировки метастатических опухолей способность к экспрессии этих маркеров может быть утрачена.

Ряд исследователей рекомендует использовать антитела к энзиму альфа-метилацил рацемазе как показатель, высокоспецифичный для РПЖ. Этот маркер считается позитивным в 80-100% случаев малых очагов рака и поэтому удобен для диагностики по толстоигольной биопсии. Однако рацемазе по последним данным выявляется в 15-20% высокой ПИН и до 15% - в атипической аденоматозной гиперплазии и даже в редких доброкачественных железах простаты и в эпителии семенных пузырьков.

Чрезвычайно полезным считается коктейль окрашивания на рацемазу, высокомолекулярный цитокератин и р63, поскольку экспрессия каждого из этих маркеров способствует правильному установлению диагноза в 92 - 97% случаев.

Ядерный протеин р63 используется как маркер базальных клеток аналогично высокомолекулярному цитокератину и в ряде лабораторий применяется как стандартный метод диагностики рака.

Нейроэндокринная дифференцировка рака выявляется с помощью экспрессии хромогранина А, синаптофизина, серотонина и других специфических маркеров.

Для оценки биологической агрессивности опухоли используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki 67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), коллаген IV типа, кадхерин E и β-катенин (межклеточная адгезия), матриксные протеиназы и их ингибиторы (инвазивные свойства).

Важным представляется определение уровня экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевых клетках для предсказания чувствительности к гормонотерапии. Имеются данные о синергизме функции рецепторов андрогенов и гиперэкспрессии рецепторов семейства Her-2.

Оценка характера течения и прогноза РПЖ требует информации о молекулярно-генетических изменениях в опухоли.

Опухолевая прогрессия зависит не только от молекулярных изменений эпителиальных клеток, но и от многочисленных изменений стромы, обеспечивающей необходимое окружение для пролиферации, миграции, инвазии раковых клеток. Накопление многочисленных генетических нарушений характерно не только для опухолевого эпителия, но и для ассоциированных с опухолью фибробластов [4]. Молекулярные повреждения генома стромальных клеток, такие как гиперметилование генов-супрессоров, делеции и микросателлитная нестабильность на различных хромосомах, мутации имеют свой особенный профиль. При РПЖ наибольшая частота аллельных потерь (делеция) в эпителии обнаружена в районе 16q23 (72%), а в строме – в районе 13q14 (58%). В предраковых состояниях максимальная частота аллельных потерь совместно по эпителию и строме найдена для локуса 13q14. Частота аллельных перестроек в эпителии нарастает с прогрессированием стадии РПЖ, а в строме практически не меняется или уменьшается по мере прогрессии. Обнаружена статистически достоверная связь аллельных потерь в эпителии на 16-й хромосоме со степенью дифференцировки опухоли, стадией процесса и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах. И это лишь малая толика изменений генома, играющих существенную роль для адекватной оценки состояния пациента.

## Литература

1. Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы // Автореферат докторской диссертации. – М., 2006.
2. Алексеев Б.Я., Матвеев В.Б., Волкова М.И. Правильно ли мы лечим рак предстательной железы? // Онкоурология. – 2006. – №1. – С.48-57.
3. Кежеева Т.В., Немцова М.В., Стрельников В.В. и др. Анализ молекулярно-генетических изменений при раке предстательной железы // Вестник научно-исследовательского института молекулярной медицины. – 2007. – вып.7. – С.23-41.
4. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Тратезникова М.Ф. Рак предстательной железы. – М., 2002. – 427 с.
5. Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы. – М.: Медпресс, 1999. – 143 с.
6. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. – М.: Медицина, 2005. – 424 с.
7. Bostwick D.G., Eble J.N. Urologic Surgical Pathology. – Philadelphia Mosby, 1997.
8. Bostwick D.G., Norlen B.J., Denis L. Prostatic Intraepithelial neoplasia: the preinvasive stage of prostate cancer // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. – 2000. – 205. – P. 1-2.

9. *Epstein J.I., Yang X.J.* Prostate biopsy interpretation. – 3 edition, Lippincott, 2002.
10. *Fletcher C.D.M.* Diagnostic Histopathology of Tumors // Churchill Livingstone, 2003. – P.733-833.
11. *Murphy G., Khouury S., Partin A., Denis L.* «Prostate cancer» // 2<sup>nd</sup> International Consultation on Prostate Cancer. – June 27-29. – 1999. – Paris.
12. TNM Classification of Malignant Tumors. AJCC Cancer staging. Hand book. – sixth ed. – Springer Verlag-New York-Berlin-Heidelberg. – 2002.
13. WHO Classification of Tumors.// Tumors of Urinary System and Male Genital Organs. Pathology and Genetics. – IAR Press. – 2004. – P. 159-216.