

Библиографический список

1. Столяров Е. А., Иванова В. Д., Колсанов А. В. Заживление гнойных ран мягких тканей при местном лечении // Хирургия. 2003, № 9. С. 28–32.
2. Абаев Ю. К. Справочник хирурга: Раны и раневая инфекция. Ростов н/Д: Феникс, 2006. 427 с.
3. Бурмистров В. А., Симонова О. Г. Новый серебросодержащий препарат «Аргоника» // Серебро и висмут в медицине: сб. тр. в по матер. науч.-практ. конф. Новосибирск, 2005. С. 195–204.
4. Бабушкина И. В. Наночастицы металлов в лечении экспериментальных гнойных ран // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2, С. 530–533.
5. Жанзаков А. Е. Лечение ран у животных с использованием хитозана // Фундаментальные исследования. 2007. № 6, С. 11–14.
6. Брайлоская Т. В., Федорина Т. А. Морфологические характеристики течения раневого процесса при экспериментальном моделировании резаных и рвано-ушибленных кожных ран // Биомедицина. 2009. № 1, С. 68–74.
7. Арзыматов Р. К. Экспериментальное обоснование клинического применения хитозанового геля при лечении закрытых переломов костей голени: автореф. дис.... канд. мед. наук. Новосибирск, 2003. 20 с.
8. Препарат для регенерации мягких тканей с антибактериальным эффектом: заявка 2012119622 (Рос. Федерация): заявл. 16.05.12.

Translit

1. Stoljarov E. A., Ivanova V. D., Kolsanov A. V. Zazhivlenie gnojnyh ran m'jagkih tkanej pri mestnom lechenii // Hirurgija. 2003, № 9. S. 28–32.
2. Abaev Ju. K. Spravochnik hirurga: Rany i ranevaja infekcija. Rostov n/D: Feniks, 2006. 427 s.
3. Burmistrov V. A., Simonova O. G. Novyj serebrosoderzhashhij preparat «Argonika» // Serebro i vismut v medicine: sb. tr. v po mater. nauch.-prakt. konf. Novosibirsk, 2005. S. 195–204.
4. Babushkina I. V. Nanochasticy metallov v lechenii jeksperimental'nyh gnojnyh ran // Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal. 2011. T. 7, № 2, S. 530–533.
5. Zhanzakov A. E. Lechenie ran u zhivotnyh s ispol'zovaniem hitozana // Fundamental'nye issledovanija. 2007. № 6, S. 11–14.
6. Brajl'ovskaja T. V., Fedorina T. A. Morfologicheskie karakteristiki techenija ranevogo processa pri jeksperimental'nom modelirovanii rezanyh i rvano-ushiblennyh kozhnyh ran // Biomedicina. 2009. № 1, S. 68–74.
7. Arzymatov R. K. Jeksperimental'noe obosnovanie klinicheskogo primeneniya hitozanovogo gelya pri lechenii zakrytyh perelomov kostej goleni: avtoref. dis.... kand. med. nauk. Novosibirsk, 2003. 20 s.
8. Preparat dlja regeneracii m'jagkih tkanej s antibakterial'nym jeffektom: zajavka 2012119622 (Ros. Federacija): zajavl. 16.05.12.

УДК 616.65–066.66–091.8–078.33

Оригинальная статья

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ПРОСТАТЫ
ПО БИОПСИЙНОМУ МАТЕРИАЛУ

Т. А. Федорина — ГБОУ ВПО Самарский ГМУ, заведующая кафедрой общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии, профессор, доктор медицинских наук; **С. В. Полетаева** — ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, врач-патологоанатом, ГБОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет, ассистент, заочный аспирант кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии и патологической физиологии.

PROSTATE CANCER DIAGNOSTICS WITH BIOPSY MATERIAL

T. A. Fedorina — Samara State Medical University, Head of Department of Common and Clinical Pathology: Pathological Anatomy and Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **S. V. Poletaeva** — Samara State Medical University, Department of Common and Clinical Pathology: Pathological Anatomy and Pathological Physiology, Assistant.

Дата поступления — 15.10.13 г.

Дата принятия в печать — 25.11.2013 г.

Федорина Т. А., Полетаева С. В. Особенности диагностики рака простаты по биопсийному материалу // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. Т. 9, № 4. С. 632–636.

Цель. Изучить особенности диагностики рака простаты по биоптатам. **Материал и методы.** Исследован гистологический материал от 700 пациентов, в том числе от 580 пациентов после радикальной простатэктомии. Всем пациентам до лечения выполнялась биопсия из 12 точек под контролем ТРУЗИ. Проведено гистологическое, морфометрическое, иммуногистохимическое (PIN4-коктейль, рецепторы к андрогену) исследование биопсийного и операционного материала. **Результаты.** В 3% имелось завышение, а в 26% — занижение суммы Глисона по биоптатам. В большинстве случаев занижение суммы Глисона связано с низким содержанием опухолевых элементов в биоптатах, мультицентрическим ростом, гетерогенностью строения опухоли. **Заключение.** Важная задача патолога: выявление даже минимального числа неопластических желез в биоптатах, так как в группе пациентов с аденокарциномой, занимавшей менее 5% площади единичного столбика, часто обнаруживался рак объемом более 1 см³ в операционном материале.

Ключевые слова: рак простаты, радикальная простатэктомия, трепанбиопсия, атипичная аденоматозная гиперплазия.

Fedorina T. A., Poletaeva S. V. Prostate cancer diagnostics with biopsy material // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2013. Vol. 9, № 4. P. 632–636.

The aim of the article is to study the potential importance of specific location of biopsy of prostate cancer. **Material and methods.** Histological material from 700 patients has been examined. 580 specimen of radical prostatectomy were examined. TRUS-guided 12-cores biopsy has been performed in all patients. Histological, computer morphometric, immunohistochemical methods (PIN4-cocktail, AR) were used. **Results.** It has been established that undergrading of carcinoma in needle biopsy occurred in 26% of patients. Overgrading of carcinoma in needle biopsy may also occur, but it was only found in 3% of cases. Undergrading results have been explained by low amount of tumor elements taken from tiny areas of carcinoma, multicentric growth and heterogenous structure of tumor. **Conclusions.** An important task is to identify the minimal or limited adenocarcinoma in biopsies, as tumor of >1cc volume is often found in prostatectomy specimen.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, needle biopsy, atypical adenomatous hyperplasia.

Введение. Рак простаты (РП) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин, занимая второе место в структуре смертности от рака и составляя 12% от всех злокачественных новообразований у мужчин. Учитывая, что частота РП неуклонно растет, актуальность диагностики ранних, локализованных форм не вызывает сомнений. Гистологическое исследование материала, полученного в результате мультифокальной биопсии, является ответственным этапом диагностики РП [1, 2]. Малые размеры биоптатов и ограниченные по размерам участки патологически измененной ткани создают большие трудности для морфологической верификации заболевания. [3]. Атипичная мелкоацинлярная пролиферация представляет собой группу гиперпластических, атрофических и пренопластических морфологических изменений, включая атипичную аденоматозную пролиферацию, по клиническому значению приравненную к простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН3) [4]. Сходство гистоархитектоники с мелкоацинлярной аденокарциномой требует применения дополнительных методов морфологического исследования для верификации диагноза и своевременного назначения адекватного лечения [5]. Дифференциальная диагностика ПИН высокой степени должна проводиться с встречающимися в гистологическом материале участками нормальных анатомических структур (семенные пузырьки, железы центральной зоны простаты), реактивными воспалительными, метапластическими, гиперпластическими изменениями и раком [6].

От 1,5 до 5,3% всех биоптатов простаты содержат единичные очаги из мелких ацинлярных структур, вызывающих подозрение на рак, но не достигающих диагностического «порога». Эти очаги атипичной мелкоацинлярной пролиферации (АМАП) при дальнейшем исследовании в 43% оказываются участками аденокарциномы (по данным результатов 16 исследований) [7].

Основные причины применения этого термина, согласно исследованиям Bostwick и Meiers [8], следующие: чрезвычайно малое количество неопластических желез, противоречивые гистологические или иммуногистохимические данные, а также недостаточная морфологическая картина, например, вследствие артефактов изготовления препарата, ПИН высокой степени, реактивных изменений эпителия воспалительного характера, повреждения ткани.

Иммуногистохимическое окрашивание с помощью PIN4-коктейля в ряде случаев позволяет точно установить характер процесса, что позволяет избежать повторной биопсии. Однако часто требуется применение специальных методик изучения биоптата. Одна из них включает гистологическое и иммуногистохимическое исследование 12 интервальных срезов биоптата с очагом АМАП. При этом 6 срезов окрашены гематоксилином и эозином, остальные 6 — иммуногистохимически. Еще один метод включает исследование повторного среза. При использовании первой методики, согласно исследованиям

Nameed и Humphrey, вероятность потери интересующего очага 8%, при второй — 50% [9].

Размер небольшого единичного очага аденокарциномы, выявленного только в одном столбике, следует точно обозначать, поскольку это может служить показанием для проведения дополнительных диагностических мероприятий перед назначением лечения. По результатам некоторых исследований, выявление в одном столбике карциномы менее 5% площади биоптата с суммой баллов по Глиссону 5–6 во многих случаях связано с клинически незначимой опухолью и с высокой вероятностью спонтанной регрессии рака [10, 11].

Цель исследования: оценить роль морфологического исследования в диагностике ранних латентных форм РП.

Материал и методы. Исследован гистологический материал от 530 пациентов: только биопсийный материал от 60; биопсийный и операционный материал от 470 пациентов онкоурологического отделения ГБУЗ «СОКОД», которым была выполнена радикальная простатэктомия, за период 2009–2012 гг. Трансректальная мультифокальная биопсия выполнялась с помощью системы Fast Gun 18G под контролем УЗИ на GE Logic 7, из 12 точек. При исследовании операционного материала применяли стандартную методику обработки макропрепарата с маркировкой поверхности двумя адгезивными красителями для выявления истинного позитивного хирургического края и исключения артефакта нарезки. Отдельно исследовали семенные пузырьки, апикальную, базальную и среднюю часть железы.

Гистологическое исследование проводилось на парафиновых срезах толщиной 5 мкм, окрашенных гематоксилином и эозином. Определяли гистологический тип опухоли, степень злокачественности по системе Глиссона, состояние края резекции. Для установления патологоанатомической стадии оценивали экстрапростатическое распространение. Объем рака в материале определяли с помощью компьютерной планиметрии. При исследовании биоптатов от 70 пациентов для подтверждения злокачественного характера ацинлярной пролиферации проводили ИГХ-исследование с PIN-4-коктейлем. Последний представляет собой смесь антител к маркеру онкогена и антигенам, отражающим состояние базальной мембраны и базального слоя клеток. PIN4-коктейль включает протеин p504S (альфа-метилацил-коА-рацемеза), представляющий собой пероксисомный и митохондриальный фермент, синтезирующийся в раковых клетках простаты, а также антитела к p63 для оценки наличия базальных клеток и антитела к высокомолекулярным цитокератинам (клон 34βE12) для визуализации базальной мембраны. Использовали антитела BioGenex. Микрофотографирование проводили с помощью камеры «Leica DFC 420 C» и обрабатывали с помощью пакета компьютерного анализа изображения Leica Qwin Standart V.3.1.0. Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistica 7.0.

Результаты. В группе 120 пациентов, которым по результатам исследования биоптатов простаты потребовалось проведение иммуногистохимического исследования, средний возраст пациентов составил 67 лет (от 47 до 84 лет). Средний объем простаты по данным ультразвукового исследования составил 45,5 см³. Средний уровень ПСА — 11,3 нг/мл. В заключениях УЗИ превалировали доброкачественная гиперплазия простаты (ДГПЖ) и хронический про-

Ответственный автор — Полетаева Светлана Владимировна
Адрес: 443030, г. Самара, ул. Коммунистическая, 15, кв. 333
Тел.: +79276090109.
E-mail: sp808.81@mail.ru

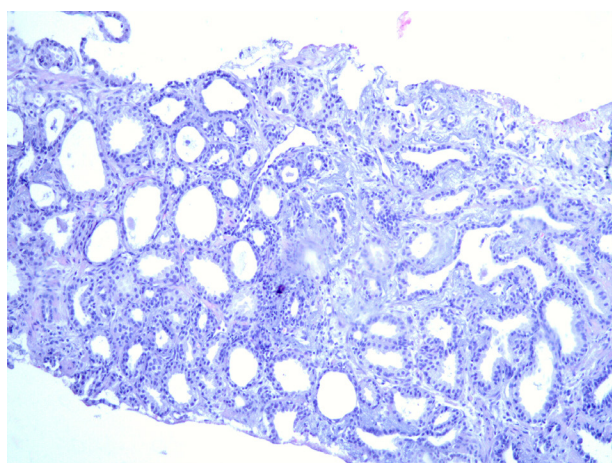
статит (97), в 14 наблюдениях выявлены изменения, требующие дифференциальной диагностики между раком и хроническим простатитом, в 9 — подозрение на рак.

После иммуногистохимического исследования мелкоацинарная аденокарцинома выявлена в 48 наблюдениях, в 25 — очаги атипичной аденоматозной гиперплазии, в том числе в 14 — в сочетании с участками ПИН-3 крибозного и микропапиллярного строения, в 38 — атрофические изменения желез. В 9 наблюдениях изготовление дополнительных срезов биоптата из парафинового блока не привело к увеличению количества неопластических желез, оставаясь на уровне 5 и менее. При этом сделать достоверное заключение о злокачественном новообразовании было невозможно.

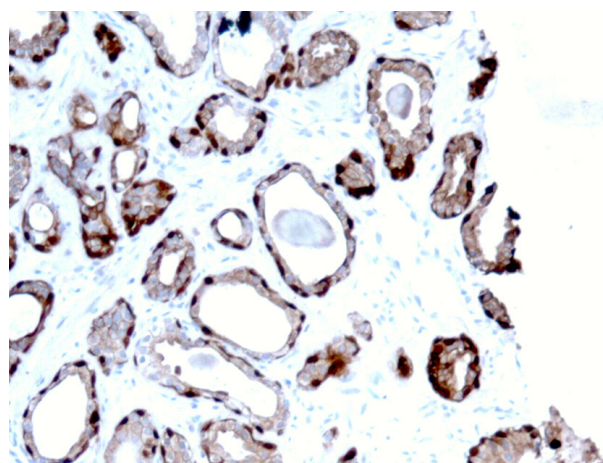
Средний возраст пациентов в группе с выявленными атрофическими изменениями составил 64,7 года, в группе с атипичной аденоматозной гиперплазией и ПИН-3—66,4 года, в группе с аденокарциномой — 69,9 года. Между тремя группами пациентов (с атрофическими изменениями, с очагами атипичной аденоматозной гиперплазии и аденокарциномой) не выявлено статистически значимого отличия по уровню ПСА (средние показатели соот-

ветственно 11,41, 10,53 и 12,24 нг/мл.) При сравнении трех групп критерий Крускала — Уоллиса составил 0,705 ($p>0,05$). Средний объем железы в группе пациентов с ПИН-3 и атипичной аденоматозной гиперплазией составил 60,2 см³, тогда как в группах с аденокарциномой и атрофическими изменениями — 32 и 37 см³ соответственно. Критерий Крускала — Уоллиса 1,509, при попарном сопоставлении групп (1-й и 2-й, 1-й и 3-й, 2-й и 3-й) значения критерия Данна составили 1,073, 0,270 и 1,058, статистически достоверного различия не выявлено ($p>0,05$).

Обсуждение. Под термин АМАП попадают две разные категории наблюдений: во-первых, случаи с сомнительными признаками цитологической атипии и инвазии (рис. 1) при достаточном количестве желез (12 и более); во-вторых, наблюдения с чрезвычайно малым количеством желез (менее 5–7) с признаками атипии и инвазии (рис. 2). В таком случае увеличение количества желез в повторных срезах позволяет решить диагностическую проблему. По нашим данным, количество наблюдений, относящихся ко второй категории, составило 13 (11% от всех АМАП и 27% от пациентов, у которых после ИГХ подтверждена аденокарцинома).

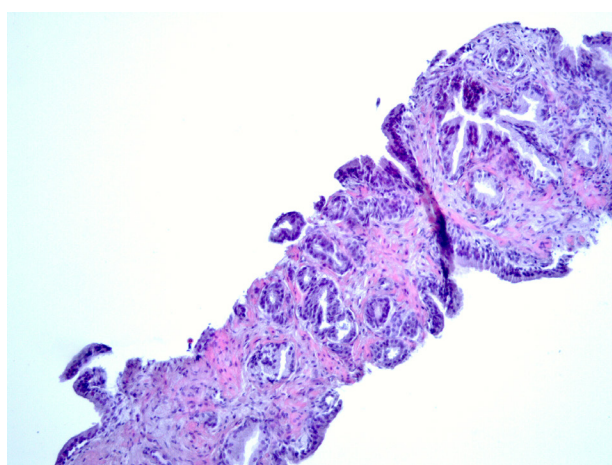


А

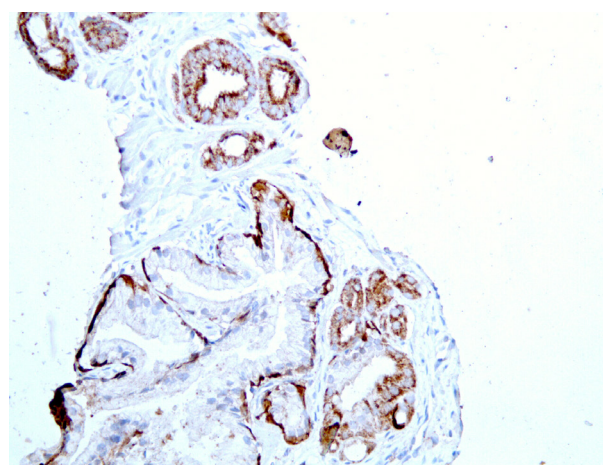


Б

Рис. 1. А: очаг АМАП. Окрашивание: гематоксилин и эозин. х200. Б: то же наблюдение. Атрофия желез. Окрашивание: гематоксилин и ИГХ окрашивание PIN-4 коктейль. х200



А



Б

Рис. 2. А: очаг АМАП. Окрашивание: гематоксилин и эозин. х100. Б: то же наблюдение. Аденокарцинома. Окрашивание: гематоксилин и ИГХ окрашивание PIN-4 коктейль. х200

Сумма Gleason	Объем опухоли в биоптатах, количество столбиков \ общий % поражения (n=470)				Всего
	1\< 5% (n=41)	2\<20% (n=93)	≥3/<60% (n=310)	≥3/ ≥60% (n= 136)	
5–6	27	43	218	28	316
7	10	40	76	60	186
8–10	4	10	16	48	78

В группе пациентов, которым была выполнена радикальная простатэктомия, средний возраст пациентов составил 65 лет (от 49 до 75 лет). При исследовании операционного материала у 316 (54,5%) диагностирован РП G1–2 (сумма Глисона 4–6). Сумма Глисона 7 и 8–10 встретились соответственно в 186 (32%) и 78 (13,5%) наблюдениях.

При сопоставлении степени злокачественности в биопсийном и операционном материале все наблюдения разделили на 3 группы: 1) в 412 наблюдениях (71%) степень злокачественности не изменилась при полном совпадении суммы Глисона или при изменении ее на 1 балл; 2) в 17 случаях (3%) выявлено завышение степени злокачественности по Глисона; 3) в 151 наблюдениях (26%) имелось занижение суммы Глисона по биоптатам.

При ретроспективном изучении биоптатов 168 пациентов (2-й и 3-й группы) выявлено, что основной причиной (в 126 случаях) завышения или занижения суммы Глисона является гетерогенность структуры РП. В 38 случаях, наряду с разной степенью анаплазии, имелись включения редких вариантов строения ацинарной аденокарциномы (псевдогиперпластический, атрофический, ксантомоподобный, а также слизеобразующий и перстневидно-клеточный), в 13 случаях выявлен ацинарно-протоковый тип. В 42 случаях в биопсийный материал попали участки и доминантного (большого по размерам, с более высокой степенью злокачественности) узла, и дополнительных, чаще располагающихся в транзитной зоне, с более низкой степенью злокачественности. Это привело к разной сумме Глисона в разных столбиках, а в 14 случаях в биоптаты попала только ткань дополнительных узлов, что привело к занижению степени злокачественности. В 29 биоптатах встречались криброзные структуры, для правильной трактовки которых (ПИН-3, 3 или 4 — градация по Глисона) требовалось иммуногистохимическое исследование. В 11 случаях оценка степени злокачественности опухоли была затруднена из-за выраженного муцинозного компонента.

Среди пролеченных хирургическим методом пациентов с аденокарциномой, определявшейся в единичном столбике с долей поражения менее 5%, оказалось 41 (7%). По результатам исследования удаленной простаты объем рака менее 0,5 см³ выявлен лишь в 7 наблюдениях (17%), от 0,5 до 1 см³ — в 22 наблюдениях (54%). У 9 (23%) объем рака составил более 1, но менее 2 см³, находился в интервале от 2 до 5 см³ у 3 (7%). По степени злокачественности наблюдения распределились следующим образом (таблица).

Объем РП в биоптатах и итоговая сумма Глисона в операционном материале

Заключение. Точная дооперационная оценка степени злокачественности РП по биоптатам часто затруднена. Чаще встречается занижение суммы

Глисона по биоптатам (26%). В большинстве случаев занижение суммы Глисона связано с низким содержанием опухолевых элементов в биоптатах, мультицентрическим ростом, гетерогенностью строения опухоли.

Использование иммуногистохимического метода повышает специфичность диагностики и вероятность выявления аденокарциномы при исследовании биоптатов с мелкоацинарными структурами с переменными проявлениями цитологической атипии и сомнительными признаками инвазии.

Дополнительные методы исследования не всегда позволяют поставить диагноз аденокарциномы, если количество неопластических желез менее 5. Эта группа пациентов нуждается в повторной биопсии.

Выявление в одном столбике карциномы менее 5% площади биоптата с суммой баллов по Глисона 5–6 не всегда (лишь в 17%) связано с клинически незначимой опухолью, что может затруднять выбор тактики лечения у данной группы пациентов.

Конфликт интересов не заявляется.

Библиографический список

- Epstein J.I., Yang X.J. Finding of atypical glands suspicious for cancer // Epstein J.I., Yang X.J., eds. Prostate Biopsy Interpretation. Chicago: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. P. 177–184.
- Fadare O., Wang S., Mariappan M.R. Practice patterns of clinicians following isolated diagnoses of atypical small acinar proliferation on prostate biopsy specimens // Arch. Pathol. Lab. Med. 2004. № 128. P. 557–560.
- Atypical prostatic glandular proliferation on needle biopsy: diagnostic implications, use of immunohistochemistry, and clinical significance / H. Samaratunga, R.A. Gardiner, J. Yaxley [et al.] // Anal. Quant. Cytol. Histol. 2006. № 28. P. 104–110.
- Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era / C.K. Moore, S. Karikhehalli, T. Nazeer [et al.] // J. Urol. 2005. № 173. P. 70–72.
- Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies / V. Scattoni, M. Roscigno, M. Freschi [et al.] // Urology. 2005. № 66. P. 1043–1047.
- Significance of atypical and suspicious small acinar proliferation, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implication for cancer detection and biopsy strategy / C.R. Girasole, M.S. Cookson, M. J Putzi [et al.] // J. Urol. 2006. № 175. P. 929–933.
- Humphrey P. A. Focal glandular atypia // Prostate Pathology. Chicago, IL: ASCP Press, 2003. P. 218–225.
- Bostwick D.G., Meiers I. Neoplasia of the prostate // Bostwick D.G., Cheng L., eds. Urologic Surgical Pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2008. P. 462–468.
- Hameed O., Humphrey P. A. Immunohistochemical evaluation of prostate needle biopsies using saved interval sections vs new recut sections vs new recut sections from the block: a prospective comparison // Am. J. Clin. Pathol. 2009. № 131. P. 683–688.
- Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation: overtreatment? / M. Brausi, G. Castagnetti, A. Dotti [et al.] // J. Urol. 2004. № 172. P. 906–908.

11. Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Фомкин Р.Н. Морфологические методы исследования в диагностике рака предстательной железы // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 12. С. 426–430.

Translit

1. Epstein J.I., Yang X.J. Finding of atypical glands suspicious for cancer // Epstein J.I., Yang X.J., eds. *Prostate Biopsy Interpretation*. Chicago: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. P. 177–184.

2. Fadare O., Wang S., Mariappan M.R. Practice patterns of clinicians following isolated diagnoses of atypical small acinar proliferation on prostate biopsy specimens // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2004. № 128. P. 557–560.

3. Atypical prostatic glandular proliferation on needle biopsy: diagnostic implications, use of immunohistochemistry, and clinical significance / H. Samaratunga, R.A. Gardiner, J. Yaxley [et al.] // *Anal. Quant. Cytol. Histol.* 2006. № 28. P. 104–110.

4. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era / C.K. Moore, S. Karikhalli, T. Nazeer [et al.] // *J. Urol.* 2005. № 173. P. 70–72.

5. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies / V. Scat-

toni, M. Roscigno, M. Freschi [et al.] // *Urology*. 2005. № 66. P. 1043–1047.

6. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferation, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implication for cancer detection and biopsy strategy / C.R. Girasole, M.S. Cookson, M. J Putzi [et al.] // *J. Urol.* 2006. № 175. P. 929–933.

7. Humphrey P.A. Focal glandular atypia // *Prostate Pathology*. Chicago, IL: ASCP Press, 2003. P. 218–225.

8. Bostwick D.G., Meiers I. Neoplasia of the prostate // Bostwick D.G., Cheng L., eds. *Urologic Surgical Pathology*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier, 2008. P. 462–468.

9. Hameed O., Humphrey P.A. Immunohistochemical evaluation of prostate needle biopsies using saved interval sections vs new recut sections vs new recut sections from the block: a prospective comparison // *Am.J. Clin. Pathol.* 2009. № 131. P. 683–688.

10. Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation: overtreatment? / M. Brausi, G. Castagnetti, A. Dotti [et al.] // *J. Urol.* 2004. № 172. P. 906–908.

11. Masljakova G.N., Voronina E.S., Fomkin R.N. Морфологические методы исследования в диагностике рака предстательной железы // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 12. С. 426–430.