

Значение выявления нейроэндокринной дифференцировки при раке предстательной железы

М.В. Ковылина, Е.А. Прилепская, И.П. Сергейко, Т.Н. Моисеенко,
 К.Б. Колонтарев, А.В. Говоров, Д.Ю. Пушкарь
 Кафедра урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, Москва
 Контакты: Елена Анатольевна Прилепская prilepskayae@mail.ru

Введение. Многими исследователями отмечается важность выявления нейроэндокринной дифференцировки аденокарциномы предстательной железы (ПЖ), рассматривается ее связь с клинической картиной заболевания и суммой баллов по шкале Глисона (индексом Глисона).

Цель исследования – изучение взаимоотношения между наличием в ткани аденокарциномы ПЖ маркеров нейроэндокринной дифференцировки (выявленных иммуногистохимическим методом), индексом Глисона и характеристикой заболевания.

Материалы и методы. Фрагменты послеоперационного гистологического материала 30 пациентов, полученные в 2008 г. после радикальной простатэктомии, были окрашены иммуногистохимическим методом с целью выявления специфических маркеров нейроэндокринной дифференцировки: хромогранина А (ХгА) и синаптофизина. Экспрессия маркеров нейроэндокринной дифференцировки сопоставлялась с клинической стадией заболевания и индексом Глисона, в соответствии с которым пациенты были разделены на 3 группы: с высоко-, умеренно- и низкодифференцированными опухолями.

Результаты. Средний возраст пациентов составлял $67 \pm 9,2$ года. В 1-ю группу вошли 5 пациентов, во 2-ю – 19, в 3-ю – 6. Экспрессия ХгА была выявлена у 10 % пациентов 1-й группы, 33 % – 2-й группы и 40 % – 3-й группы. С повышением индекса Глисона экспрессия ХгА ($p = 0,024$) значительно увеличивалась.

Выводы. Экспрессия ХгА больше, чем экспрессия других использованных маркеров, коррелирует с клинически определяемой стадией заболевания. Экспрессия ХгА увеличивается при снижении степени дифференцировки, что потенциально может использоваться для прогнозирования течения заболевания. Ограничения данной работы связаны с ее ретроспективным характером и небольшим объемом выборки. Полученные данные требуют уточнения в ходе исследования на большей когорте.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, нейроэндокринная дифференцировка, иммуногистохимические исследования, индекс Глисона, хромогранин А, синаптофизин

Value of the detection of neuroendocrine differentiation in prostate cancer

M. V. Kovylyina, E. A. Prilepskaya, I. P. Sergeiko, T. N. Moiseenko, K. B. Kolantarev, A. V. Govorov, D. Yu. Pushkar
 Department of Urology, A. I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry,
 Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Background. Many investigators point out the importance of detecting the neuroendocrine differentiation of prostate adenocarcinoma (PA) and consider its relationship to the clinical picture of the disease and total Gleason scores (Gleason index).

Objective: to study relations between the presence of markers indicative of neuroendocrine differentiation in PA tissue, Gleason index, and disease characteristics.

Materials and methods. The fragments of the postoperative histological specimens obtained from 30 patients after radical prostatectomy in 2008 were stained by an immunohistochemical assay to identify specific markers of neuroendocrine differentiation: chromogranin A (CgA) and synaptophysin.

The expression of the markers of neuroendocrine differentiation was compared to the clinical stage of the disease and Gleason index that was used to allocate the patients to 3 groups: low-, moderate-, and high-grade tumors.

Results. The patients' mean age was 67 ± 9.2 years. Groups 1, 2, and 3 included 5, 19, and 6 patients, respectively. The expression of CgA was found in 10 % of Group 1 patients, in 33 % in Group 2, and in 40% in Group 3. CgA expression considerably increased with a higher Gleason score ($p = 0.024$).

Conclusion. The expression of CgA is more than that of other used markers and correlates with the clinically determined stage of the disease. The expression of CgA increases with a higher grade, which can be potentially used to predict the course of the disease. The limitations of this investigation are associated with its retrospective pattern and a small sample size. The findings need to be clarified in a large cohort study.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, neuroendocrine differentiation, immunohistochemical studies, Gleason index, chromogranin A, synaptophysin

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто диагностируемая злокачественная опухоль среди мужского населения США, где, например, в 2007 г. было диагностировано 218 890 случаев данного заболевания, а в 27 050 случаях данное заболевание стало причиной смерти [1]. На РПЖ приходится 33 % всех злокачественных опухолей у мужчин. Заболеваемость РПЖ продолжает расти, хотя и менее интенсивно, чем в начале 1990-х годов. Примечательно, что исход болезни может значительно различаться при сходных характеристиках опухоли. Различия биологического потенциала опухоли диктуют необходимость подразделения заболевания на стадии. Существуют различные прогностические факторы: клиническая стадия, уровень сывороточного простатспецифического антигена (ПСА), процент опухолевой ткани в столбике, полученном при биопсии предстательной железы (ПЖ), гистологическая стадия. Гистологическая оценка коррелирует как с инвазивностью опухоли, так и с ее метастатическим потенциалом. Однако существующие маркеры часто не позволяют предсказать исход заболевания как в случае ограниченного, так и в случае местно-распространенного РПЖ. В связи с этим важно выявить точные прогностические индикаторы, которые могли бы помочь клиницистам конкретизировать лечение каждого больного.

В последние годы все больше внимания уделяется нейроэндокринной дифференцировке РПЖ, ее влиянию на прогноз и лечение заболевания. Некоторые опухоли построены исключительно из нейроэндокринных клеток (редкая и агрессивная мелкоклеточная карцинома и карциноидные/карциноидоподобные опухоли), но чаще встречается типичная аденокарцинома ПЖ с фокусами клеток с нейроэндокринной дифференцировкой [2]. Прогностическая важность фокальной нейроэндокринной дифференцировки в аденокарциноме ПЖ спорна, но имеющиеся данные позволяют предположить, что она влияет на прогноз при кастрационно-резистентных опухолях или позволяет предсказать трансформацию опухоли в кастрационно-резистентную [3].

Изучались различные маркеры нейроэндокринной дифференцировки, такие, как хромогранин А (ХгА), синаптофизин, нейронспецифическая энолаза, НСГ β . Согласно предварительным данным ХгА является лучшим тканевым и сывороточным маркером [4]. В данном исследовании изучалась важность иммуногистохимического (ИГХ) выявления нейроэндокринной дифференцировки аденокарциномы ПЖ, ее соотношение с клиническими проявлениями заболевания, суммой баллов по шкале Глисона (индексом Глисона). В дополнение к этому проведено сравнение относительной точности 2 маркеров (ХгА и синаптофизина) в отношении стадии и индекса Глисона.

Материалы и методы

Проанализированы образцы ткани ПЖ, полученные после радикальной простатэктомии у 30 пациентов в 2008 г. Возраст пациентов составлял от 52 до 74 лет (в среднем $67 \pm 9,2$ года). Срезы были окрашены как гематоксилин-эозином, так и ИГХ-методом на ХгА и синаптофизин.

Клиническая стадия определялась по системе TNM (2009). Были изготовлены срезы толщиной 3 мкм. Срезы были депарафинизированы и регидратированы, ИГХ-окрашивание выполнялось в автостейнере Auto-stainerLink (Dako) согласно протоколу окраски для антител ХгА и синаптофизин компании Dako.

Для всех серий срезов, окрашенных ИГХ-методом, использовался положительный контроль. Для характеристики фокусов аденокарциномы использовали индекс Глисона. На основе индекса Глисона все опухоли были разделены на 3 группы: высокодифференцированные (индекс 4–6), средней степени дифференцировки (индекс 7) и низкодифференцированные (индекс 8–10). В 1-ю группу вошли 5 (16 %) пациентов, во 2-ю — 19 (64 %) и в 3-ю — 6 (20 %). Для обработки данных исследования и вычисления значения p использовался критерий Стьюдента. Значение $p < 0,05$ считалось достоверным.

Результаты

Между теми пациентами, у которых было выявлено окрашивание на ХгА, и теми, у которых его не наблюдалось, имелись статистические различия в частоте биохимического рецидива заболевания. Фокальное окрашивание на ХгА выявлено в 27 % случаев, а на синаптофизин — лишь в 8 % случаев (рис. 1, 2). Важно отметить, что опухолевая ткань, в которой не определялась экспрессия ХгА, была получена у па-

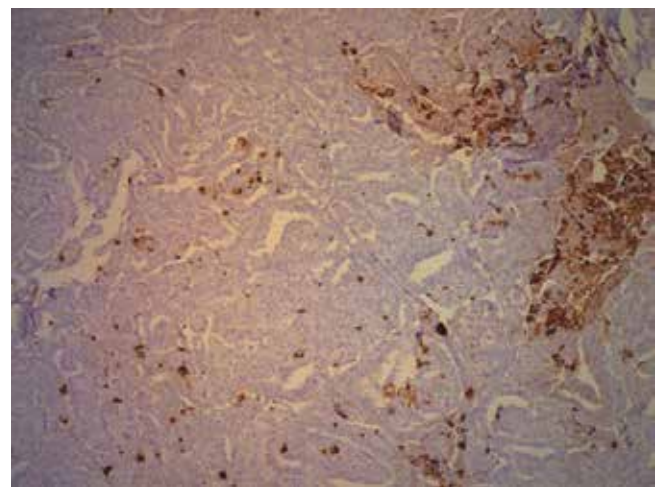


Рис. 1. Положительная окраска опухолевых клеток ХгА (выявлена нейроэндокринная дифференцировка опухоли) в низкодифференцированной ацинарной аденокарциноме ПЖ, индекс Глисона 8 (4+4)

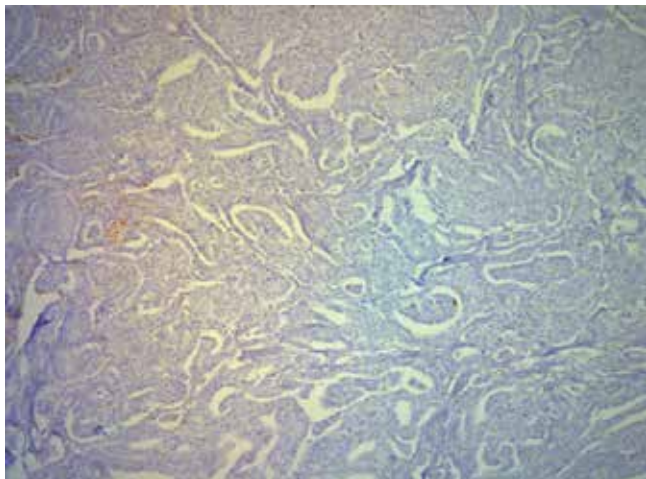


Рис. 2. Тот же участок ацинарной аденокарциномы ПЖ, окраска синаптофизинном (наличие нейроэндокринной дифференцировки менее очевидно, чем при окраске ХгА)

циентов с ранними стадиями заболевания. Положительные результаты получены для местно-распространенного РПЖ ($p = 0,059$). Корреляция статистически недостоверна, а лишь демонстрирует тенденцию к удовлетворительности. Корреляция между индексом Глисона и процентом экспрессии 2 маркеров демонстрирует умеренное для ХгА соотношение между долей дифференцированных клеток и индексом Глисона.

Обсуждение

В настоящей работе проведена оценка наличия нейроэндокринной дифференцировки в аденокарциноме ПЖ и изучено соотношение между нейроэндокринной дифференцировкой и широко применяющимися прогностическими факторами. Также сделана попытка установить относительную значимость экспрессии 2 маркеров (при выявлении ИГХ-методом) — синаптофизина и ХгА. При совершенствовании способов лечения РПЖ главная цель — конкретизировать подход для каждого пациента с учетом клинических, морфологических данных и молекулярного анализа. Многие из клинически важных предсказательных факторов при РПЖ до сих пор выявляются путем световой микроскопии фрагментов ткани, проводимой патоморфологом. Однако большие надежды возлагаются на использование искусственных нейрональных сетей, что должно увеличить точность диагностики и определения стадии заболевания, а также улучшить исходы лечения [5–7]. Нейроэндокринная дифференцировка присутствует в нейроэндокринной мелкоклеточной карциноме или карциноидных опухолях [8]. Однако чаще выявляется фокальная нейроэндокринная дифференцировка в карциномах ПЖ (примерно в 10 % этих опухолей).

Прогностическое значение фокальной нейроэндокринной дифференцировки в карциномах ПЖ противоречиво, однако существующие данные предполагают, что она позволяет прогнозировать кастрационную резистентность опухоли или переход к кастрационно-резистентному фенотипу [9]. ХгА представляется лучшим сывороточным и тканевым маркером нейроэндокринной дифференцировки.

В исследованной серии препаратов экспрессия ХгА выявлена в 27 % случаев, синаптофизина — лишь в 8 %. Только экспрессия ХгА значимо коррелировала с клинической стадией заболевания и индексом Глисона.

В некоторых исследованиях продемонстрирована значимая корреляция между индексом Глисона и нейроэндокринной дифференцировкой [10–12], а в некоторых она не выявлена [13, 14]. Настоящее исследование выявило значимую корреляцию между возрастанием индекса Глисона и экспрессией ХгА ($p = 0,024$). Связь между стадией заболевания и нейроэндокринной дифференцировкой отмечается только для ХгА; для синаптофизина она незначима.

Ограничения настоящей работы связаны с небольшим числом пациентов и короткой медианой наблюдения (5 лет), что затрудняет выявление прогностического значения маркеров нейроэндокринной дифференцировки касательно прогрессирования болезни и выживаемости. Однако тенденции вызывают интерес и предполагают последующую работу на большем числе пациентов.

Выводы

Данное исследование подтверждает теорию о том, что фокальная нейроэндокринная дифференцировка в типичной аденокарциноме ПЖ служит основанием для ухудшения прогноза, поскольку она коррелирует с индексом Глисона и клинической стадией заболевания. Наличие нейроэндокринной дифференцировки опухоли является фактором прогноза течения РПЖ и в сочетании с другими неблагоприятными прогностическими признаками (повышение индекса Глисона, экстрапростатическая инвазия, инвазия в семенные пузырьки, положительный край резекции) может стать основанием для назначения ранней адъювантной терапии после операции. В данном исследовании ХгА проявил себя как лучший предиктор нейроэндокринной дифференцировки, так как он больше коррелирует со стадией заболевания и индексом Глисона. Сравнительно малый объем выборки данного исследования предполагает дальнейшее изучение на большей когорте пациентов для подтверждения прогностического значения данных маркеров.

*Статья публикуется при поддержке
Министерства образования и науки РФ
(в рамках гранта).*

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007;57:43–66.
2. di Sant'Agnese P.A. Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications. *Cancer* 1992;70:254–68.
3. Bostwick D.G., Foster C.S., Algaba F. et al. Prostate tissue factors. In: *Prostate cancer. Second international consultation on prostate cancer*. Plymouth: Plymbridge Distributors, 2000;162–201.
4. Ather M.H., Shariff A.H. Prognostic and therapeutic value of neuroendocrine differentiation as manifested by chromogranin A in prostate carcinoma. In: *Prostate cancer*. Nova science Publishers, New York, 2004.
5. Ather M.H., Abbas F., Faruqui N. et al. Expression of pS2 in prostate cancer correlates with grade and Chromogranin A expression but not with stage. *BMC Urol* 2004;4:14–7.
6. Lijovic M., Fabiani M.E., Bader J., Frauman A.G. Prostate cancer: are new prognostic markers on the horizon? *ProstCanc Prost Dis* 2000;3:62–5.
7. Montironi R., Schulman C.C. Precursors of prostate cancer, progression, regression and chemoprevention. *Eur Urol* 1996;30:133–7.
8. Di Sant'Agnese P.A. Divergent neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Semin Diagn Pathol* 2000;17(2):149–61.
9. Kamiya N., Suzuki H., Kawamura K. et al. Neuroendocrine differentiation in the progression of prostate cancer. *Int J Urol* 2008;15:423–8.
10. Dauge M.C., Delmas V. A.P.U.D. type endocrine tumour of the prostate. Incidence and prognosis in association with adenocarcinoma. *Prog Clin Biol Res* 1987;243A:529–31.
11. Cohen R.J., Gleason G., Haffjee Z. Neuro-endocrine cells – a new prognostic parameter in prostate cancer. *Br J Urol* 1991;68:258–62.
12. Bostwick D.G., Dousa M.K., Crawford B.G., Wollan P.C. Neuroendocrine differentiation in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994;18:1240–6.
13. Noordzij M.A., Kwast T.H. van der, van Steenbrugge G.J. et al. The prognostic influence of neuroendocrine cells in prostate cancer: results of a long-term follow-up study with patients treated by radical prostatectomy. *Int J Cancer* 1995;62:252–8.
14. Abrahamsson P.A., Cockett A.T., di Sant'Agnese P.A. Prognostic significance of neuroendocrine differentiation in clinically localized prostatic carcinoma. *Prostate Suppl* 1998;8:37–42.