

## Клинико-морфологические аспекты изначально первичной гормональной резистентности рака предстательной железы

П.Ф. Карпов, И.В. Беленький

Городская многопрофильная клиническая больница №4, Днепропетровск, Украина

### PRIMARY HORMONAL RESISTANCE OF PROSTATE CANCER: CLINICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS

P.F. Karpov, I.V. Belenky

Municipal Multidisciplinary Clinical Hospital Four, Dnepropetrovsk, Ukraine

*By using the routine studies, the authors have analyzed clinical and morphological data of 129 prostate cancer (PC) patients, 48- 92 years old with different clinical stages. PC turned out to be initially heterogenic in the composition of tumor cells (cytotypic and immunophenotypic heterogenicity). Therefore combined PC treatment should take into account the presence of hormone-resistant tumor cells even when a neoplasm looks at the light microscopy as a usual low- or moderate-grade adenocarcinoma with a great number of adrenoreceptors in the tumor cells.*

Гормональная резистентность — одна из самых сложных и актуальных проблем диагностики и лечения рака предстательной железы (РПЖ). Несмотря на ощутимый прогресс в изучении РПЖ, за последние 10 лет не выработано четких критериев определения первичной гормональной резистентности опухоли, от которой зависят методы лечения, прогноз, а в ряде случаев — исход заболевания. Смертность от РПЖ не снижается и даже отмечается тенденция к ее росту.

Определение понятия, методы диагностики и лечения гормонорезистентного РПЖ (ГРРПЖ) вызывают разногласия ученых и практических врачей всего мира. Одни считают, что с клинической точки зрения ГРРПЖ — весьма эфемерное понятие и строгих клинико-морфологических признаков этой формы рака не существует [1]. Если она есть, считают другие, то формируется, как правило, на заключительном этапе развития опухоли [2].

Известно, что диагноз ГРРПЖ рекомендуется выставлять при росте уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови и/или при наличии каких-либо других признаков прогрессирования заболевания на фоне проведения адекватной андрогенной блокады с подтвержденным достоверным кастрационным уровнем тестостерона. Таким методом выявляют 20–30% ГРРПЖ в течение 1-го года гормональной терапии (ГТ). Следовательно, первичную гормональную резистентность определяют преимущественно после многомесячной ГТ.

Прогрессирование РПЖ при максимальной андрогенной блокаде и формирование «синдрома отмены» при прекращении ГТ указывают на низкую эффективность проводимого лечения и на развитие ранней вторичной резистентности опухоли. Наряду с этим проводимая андрогенная блокада не только усугубляет последствия возрастного сниже-

ния уровня тестостерона и не устраняет этиологических и патогенетических факторов развития РПЖ, но и повышает пролиферативную активность андрогеннезависимых онкоцитов [3]. Более того, теряется время, необходимое для адекватного лечения пациентов.

В литературе есть сведения о том, что у больных, которым лечение было начато сразу после установления диагноза РПЖ, 10-летняя общая и специфическая выживаемость была в 2 раза выше, чем у пациентов, которым проводилась отсроченная терапия. Метастазы с патологическими переломами и сдавлением спинного мозга у больных РПЖ с отсроченным лечением наблюдались чаще, средняя продолжительность жизни в стадии генерализации процесса не превышала 9–12 мес [4].

**Цель работы** — до проведения ГТ найти клинико-морфологические признаки, свидетельствующие об изначально первичной гормональной резистентности РПЖ для назначения адекватного лечения.

#### Материалы и методы

Нами проведен анализ первичных клинико-морфологических данных у 129 больных РПЖ всех клинических стадий в возрасте от 48 до 92 лет. До ГТ им выполнена трансуретральная резекция простаты (ТУРП) по поводу полной или неполной хронической задержки мочеиспускания. Время от появления первых симптомов опухоли до установления диагноза составило от 3 мес до 1,5 года. У 35 пациентов этой же группы исследован материал после повторной ТУРП, произведенной в связи с прогрессированием рака или по поводу кровотечения из распадающейся опухоли на фоне проводимой ГТ в сроки от 2,5 мес до 2 лет.

Диагноз РПЖ установлен на основании стандартных клинических и морфологических методов исследования.

Клинические исследования были направлены на выявление симптомов РПЖ и наличия метастазов. Классический симптомокомплекс заболевания характеризовался болями, слабостью, нарушением акта мочеиспускания, наличием остаточной мочи, увеличением размеров и плотности железы. У некоторых больных отмечались анемия и задержка стула. У 28 пациентов найдены метастазы в лимфатические узлы, кости и другие органы.

Клинические симптомы в основном не зависели от морфологического типа РПЖ. Исключением является преимущественно переходноклеточная карцинома предстательной железы. Ее следует предположить у больных с необычно быстро прогрессирующим и тяжело протекающим простатитом, с кровотечением из предстательной железы и болью в прямой кишке. Преимущественно переходноклеточная карцинома предстательной железы сопровождается выраженной обструктивной уropатией и уремией, а также отличается исключительно агрессивным ростом с прорастанием в стенку прямой кишки и парадоксальным распространением в лимфоузлы забрюшинного пространства, легкие, кости, мозг.

С помощью световой микроскопии определяли гисто- и цитотип опухоли, степень ее дифференцировки, суммарный индекс Глисона, площадь поражения онкопроцессом ткани предстательной железы и лимфоузлов в процентах. Иммуногистохимическим методом оценивали процентное содержание онкоцитов, экспрессирующих ПСА, а также содержащих рецепторы к андрогенам (АР), эстрогенам (ЭР) и нейронспецифической енолазе (НСЭ). Такой подход позволяет выявлять гетерогенность иммунофенотипа новообразования.

По цито-, гисто- и иммунофенотипу РПЖ у обследованных больных был распределен согласно классификациям ВОЗ и патолого-урологической рабочей группы «Рак предстательной железы» [5,6].

#### Результаты и обсуждение

На светооптическом уровне у 76 (58,9%) пациентов РПЖ оценивался преимущественно как карцинома обычного строения различной степени дифференцировки из секреторных клеток концевых отделов желез простаты. Выделяли высоко- (16,7%), умеренно- (20,2%) и низкодифференцированную (12,2%) аденокарциному, а также недифференцированный рак (8,5%). Поскольку в одной и той же опухоли можно обнаружить участки различной дифференцировки, важное значение имеет суммарный индекс Глисона.

Узлы высокодифференцированной аденокарциномы были представлены железами различного размера и строения, в основном — крупноацинарными с наличием папиллярных структур. Полиморфизм онкоцитов минимален, митозы единичные. Инфильтративный рост умеренный, площадь поражения ткани предстательной железы до 40–50%.

Участки умеренно-дифференцированной аденокарциномы характеризовались преимущественно мелкоацинарными и криброзными структурами с выраженным клеточным полиморфизмом и значительным количеством митозов. Инвазивный рост также выражен, опухоль поражает более 50% ткани предстательной железы.

Для низкодифференцированной аденокарциномы характерно субтотальное поражение ткани предстательной железы (до 80%) мелкоацинарными или солидно-трабекулярными структурами из явно атипичных клеток с большим количеством митозов.

Участки опухоли из групп и слоев недифференцированных атипичных клеток относили к недифференцированному раку.

При карциноме обычного строения суммарный индекс Глисона до 4 баллов был в 4,4% случаев, 5–6 баллов — в 31,6%, 7–8 баллов — в 54,2%, 9–10 баллов — в 9,8%. Индекс Глисона до 6 баллов коррелировал с аденокарциномами, содержащими преимущественно участки высокой и умеренной дифференцировки, а 7–10 баллов — с низкодифференцированными и недифференцированными карциномами.

В аденокарциномах преимущественно высокой и умеренной дифференцировки определялся самый высокий процент (от 59,2 до 78,4) клеток опухоли с АР (андрогензависимых онкоцитов); в преимущественно низкодифференцированных аденокарциномах этот процент меньше (2,6–21,3), в недифференцированных опухолях — еще меньше (0–1,9). Одновременно от высокодифференцированной аденокарциномы к недифференцированному раку рос процент онкоцитов с ЭР и НСЭ-рецепторами (от 0 до 87,1 и от 0 до 10,4 соответственно). Следует отметить, что более 90% опухолей, определенных на светооптическом уровне согласно классификации преимущественно как карциномы обычного строения, оказались гетерогенными по иммунофенотипу, т.е. содержали андрогеннезависимые онкоциты.

Таким образом, высоко- и умеренно-дифференцированные обычные аденокарциномы с высоким содержанием АР и соответственно малым количеством ЭР и НСЭ-рецепторов можно отнести к гормонально-чувствительному РПЖ. Применение ГТ в данном случае дает неплохие результаты даже при наличии метастазов.

Однако необходимо учитывать, что наряду с выраженным регрессом такой опухоли после проведенного комбинированного лечения высока вероятность сохранения изначально гормонально-резистентных онкоцитов. Последние на фоне сниженного иммунитета, вероятно, и являются причиной рецидивов первично гормонально-чувствительного РПЖ, а также обуславливают так называемую вторичную гормональную резистентность

РПЖ, что подтверждается нашими данными. Сравнение гистологического материала, полученного при первичной и повторной ТУРП у одних и тех же больных из рассматриваемой группы, показало, что большая масса РПЖ после ГТ относилась согласно классификации к «необычным карциномам» из гормонально-резистентных слизеобразующих, базальных (резервных) и нейроэндокринных онкоцитов. Причем гистотип опухоли всегда был смешанным, обычная карцинома составляла 5–12% и, в основном, была представлена низкодифференцированной аденокарциномой и недифференцированным раком.

Обычные преимущественно низко- и недифференцированные карциномы следует относить к изначально первичному ГРРПЖ (так как процент андрогензависимых онкоцитов в них мал), изыскивать другие возможности лечения их [7].

РПЖ с изначально диагностируемой разнородной гистологической структурой, т.е. карцинома более одного гистологического типа, обнаружен у 47 (36,4%) больных. В различных сочетаниях отмечалась комбинация обычной, нейроэндокринной, слизеобразующей, базальноклеточной и уротелиальной карциномы. Причем карцинома обычного строения присутствовала практически постоянно (31,8%), занимая в опухолевой ткани площадь от 5 до 95%.

У 27,5% больных (чаще, чем по данным литературы [8]) выявлены участки карциномы из нейроэндокриноцитов концевых отделов желез простаты. На светооптическом уровне в этих участках определялись розетковидные и альвеолярные структуры из вытянутых или крупных округлых онкоцитов с ацидофильной цитоплазмой и различным количеством митозов. Нейроэндокринная карцинома в многокомпонентных РПЖ охватывала от 3 до 70% опухолевой ткани, преимущественно сочеталась с низкодифференцированной аденокарциномой и недифференцированным раком (суммарный индекс Глисона 8–10 баллов). Аналогичные результаты получены В.Л. Медведевым и соавт. [9]. При таких опухолях уровень ПСА в крови составлял 0,6–2,4 нг/мл, содержание НСЭ-рецепторов в онкоцитах — до 8,4%, количество АР было незначительным, а ЭР — высоким (до 59,8%). Поэтому, как известно, этот гистологический вариант РПЖ резистентен к ГТ, имеет агрессивное клиническое течение и плохой прогноз — 2-летняя выживаемость больных составляет лишь 35% [10].

Участки внутри- и внеклеточного слизеобразования в опухоли отмечены в 18,9% случаев, на их долю приходилось до 48% ткани опухоли. Чаще наблюдалось внутриклеточное слизеобразование в сочетании с умеренно-дифференцированной аденокарциномой обычного строения (6–8 баллов по Глисона) и

нейроэндокринным раком. В незначительном количестве определялись АР, ЭР и НСЭ-рецепторы, уровень ПСА составил 2,3–4,4 нг/мл. Такие опухоли рано проявляют нечувствительность к ГТ, характеризуются бурным ростом и формируют ГР РПЖ [11].

Комбинация с базальноклеточной карциномой, по нашим данным, встречается редко (5,5% случаев), преимущественно в сочетании с уротелиальным (переходноклеточным) раком. Последнее, видимо, связано с вовлечением в онкогенез при данной форме рака прежде всего резервного (базального) эпителия протоков желез простаты и лишь в незначительном количестве — резервного эпителия концевых отделов. Базальноклеточный компонент в опухоли занимал до 18% ее площади, при гистологическом исследовании выявлялся в виде мелких солидных пластов с тенденцией к стратификации из полиморфных, преимущественно ацидофильных, онкоцитов с единичными митозами. Так как резервный эпителий по своей природе является андрогеннезависимым, то данный тип неоплазии резистентен к ГТ [9], что подтверждается нашими данными. Введение эстрогенов и кастрация стимулируют рост такой опухоли, вызывая гиперплазию базальных клеток и блокаду путей дифференцировки в секреторные эпителиоциты.

Надо отметить, что нейроэндокринная, слизеобразующая и базальноклеточная карциномы как самостоятельные гистологические формы РПЖ в наших исследованиях не обнаружены, что еще раз подтверждает мысль о первичной цитологической гетерогенности данной патологии.

Уротелиальная (переходноклеточная) карцинома, по нашим данным, может быть как составляющей многокомпонентной опухоли (12,3% случаев), так и самостоятельной гистологической формой РПЖ (6 больных — 4,7% случаев). Этот вид патологии также формируется преимущественно за счет протоковой резервноклеточной неоплазии [12], что на гистологическом уровне проявляется внутри- и перипротоковым ростом полиморфных онкоцитов с выраженной базофилией цитоплазмы, обилием митозов и внутрипротоковых некрозов. В случае комбинированного РПЖ уротелиальная карцинома чаще всего сочеталась с базальноклеточной карциномой, а также с низкодифференцированной аденокарциномой и недифференцированным раком (8–10 баллов по Глисона), что соответствует данным литературы [13]. Уровень ПСА, АР, ЭР и НСЭ-рецепторов был различным, но невысоким и соответствовал составу и процентному соотношению входящих в опухоль гистологических типов карциномы. Как уже отмечалось, переходноклеточная карцинома предстательной железы отличается исключительно агрессивным ростом и «неуправляемостью», т.е.

отсутствием какой-либо реакции на ГТ [7]. Следовательно, эту форму следует отнести к опухолям простаты с изначально первичной гормональной резистентностью.

Участков плоскоклеточной карциномы в исследованных образцах РПЖ нами не обнаружено. Однако, по данным литературы, плоскоклеточный РПЖ характеризуется выраженным злокачественным течением и не имеет АР и ЭР, т.е. является изначально первично гормонально-резистентным [9].

Проведенное исследование позволяет утверждать, что злокачественные опухоли предстательной железы в подавляющем большинстве изначально гетерогенны. Эта гетерогенность, видимо, связана как с неоднородностью клеточной структуры желез простаты и возможностью разнонаправленного онкогенеза из одной клетки-предшественницы, так и со степенью дифференцировки онкоцитов в процессе формирования того или иного гистотипа опухоли. Перечисленные причины приводят к появлению различных по цито- и иммунофенотипу клонов клеток новообразования. Процентное соотношение опухолевых клонов на светооптическом уровне определяет либо преимущественный гистотип, либо

комбинацию гистотипов неоплазии, а в клинической практике предполагает либо изначально первичную гормональную резистентность опухоли, либо вторичную гормональную резистентность на фоне проводимого комбинированного лечения [14].

#### Выводы

1. РПЖ гетерогенен по составу онкоцитов (цитотипическая и иммунофенотипическая гетерогенность), что при выраженном процентном содержании различных клонов онкоцитов проявляется на световом уровне гистотипической гетерогенностью опухоли у одного и того же больного.

2. Низко- и недифференцированные обычные карциномы, а также «необычные карциномы» и карциномы более одного гистологического типа со значительным содержанием «необычного» компонента следует считать изначально первично резистентными.

3. Комбинированное лечение РПЖ всегда необходимо проводить с учетом гетерогенности опухоли, т.е. наличия гормонорезистентных онкоцитов, даже в случаях, когда на световом уровне новообразование определяется как обычная высоко- и умеренно-дифференцированная аденокарцинома с показателем Глисона до 6 баллов и значительным количеством АР в клетках опухоли.

#### Литература

1. Сивков А.В., Алфимов А.Е., Имамов О.Э. Гормонально-резистентный рак предстательной железы: современные методы медикаментозной профилактики и лечения. Урология 1999;(5):33–9.
2. Матвеев Б.П., Горбунова В.А., Бухаркин Б.В., Калинин С.А. Современные возможности химиотерапии гормонорезистентного рака предстательной железы. Онкоурология 2005;(3):38–43.
3. Neri R.O., Kassen N. Biological and clinical properties of antiandrogens. In: Progress and Cancer Research and Therapy. Eds. F. Bresciani et al. N. Y., Raven Press; 1984. 31:507–18.
4. Crawford E.D. Patients selection for therapy in prostate cancer. Eur Urol 2002;(Suppl 1):3–10.
5. Hulpap B., Bocking A., Dhoni J. et al. Klassifikation, histologisches und zytologisches ygrading sowie regression syding des prostata karzinoms. Eine Empfehlung des Pathologisch – urologischen Arbeitskreises «Prostata – karzinom» 1985;(6):3–7.
6. Классификация опухолей предстательной железы ВОЗ. Женева, 1993.
7. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков: Факты; 2004.
8. Di Sant'Agnese P.A. Neuroendocrine differentiation in human prostatic carcinoma. Hum Pathol 1992;(23):287–96.
9. Медведев В.Л., Мационис А.Э., Медведева Л.А. Клиническое значение гистологических типов рака предстательной железы. Урология 2003;(6):10–4.
10. Bankhoff H., Remberger K. Differentiation pathways and histogenetic aspects of normal and abnormal prostatic growth: a stem cell model. Prostate 1996;28:98–106.
11. Bostwick D.Y. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursor of cancer. Cancer 1995(75):1823–36.
12. Karpas C., Moumgius B. Primary transitional cell carcinoma of prostate gland. Possible pathogenesis and relationship to reserve cell hyperplasia of prostatic periurethral ducts. J Urol 1969;101:201–5.
13. Бухаркин Б.В., Сорокин К.В. Первичный переходноклеточный рак предстательной железы. Урология 2002;(1):50–3.
14. Коппер Б., Дом Г., Маст Г., Циглер М. Классификация «случайно обнаруживаемого рака» предстательной железы на основе данных повторной трансуретральной резекции. Урол и нефрол 1985;(5):42–4.

#### Уважаемые коллеги!

Подписку на журнал «ОНКОУРОЛОГИЯ» на 2007 г. можно оформить в любом отделении связи.  
Подписной индекс в каталоге «Почта России» — 12312.