

Заключение

Таким образом, скintiграфия с опухоротропным РФП с использованием разработанной и запатентованной нами программы для ЭВМ является высокочувствительным и специфичным тестом предварительной диагностики РПЖ, поскольку позволяет не только заподозрить, но и установить локализацию подозрительных очагов, что подтверждено посредством морфометрического исследования и имеет важ-

ное значение при выборе точек для биопсии ПЖ. Следовательно, использование скintiграфии ПЖ дает возможность улучшить показатели раннего выявления РПЖ, благодаря целенаправленному выявлению точек — повысить эффективность биопсии, а также с большими, чем ранее, основаниями исключить данное заболевание на добиопсийном этапе. Метод неинвазивен и может применяться для мониторинга за больными с подозрением на РПЖ.

Литература

1. Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 г. Онкоурология 2005;(1):6—9.
2. Александров В.П., Карелин М.И. Рак предстательной железы. СПб.: СПбМАПО, 2004.
3. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. М.: РАМН, 2002.
4. Лоран О.Б. Рак простаты: Современный взгляд на проблему. Материалы XI съезда урологов России, 6—8 ноября 2007 г. М., 2007. с. 5—13.
5. Roddam A.W., Duffy M.J., Hamdy F.C. et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2—10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. Eur Urol 2005;48:386—99.
6. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. Томск: STT, 2004.
7. Чиглинец А.Ю., Воронова С.В., Коренев И.В. и др. Скintiграфия простаты с опухолотропным радиофармацевтическим препаратом Технетрилом ^{99m}Tc. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007614475. Российская Федерация. Зарегистрировано 24 октября 2007 г.
8. Коган М.И., Лоран О.Б., Петров С.Б. Радикальная хирургия рака предстательной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
9. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина, 2002.
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998.
11. Metz C.E., Herman B.A., Shen J-H. Maximum-likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data. Statistics in Medicine 1998;17:1033—53.
12. Youden D. Index for rating diagnostic tests. Cancer 1950;3(1):32—5.
13. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002.
14. Хальд А. Математическая статистика с техническими приложениями. М.: ИИЛ, 1956.
15. Сивков А.В., Аполихин О.И. Рак предстательной железы. Материалы X Российского съезда урологов, 2002. М., 2002. с. 351—71.

Клинико-морфологические особенности латентного рака предстательной железы

К.В. Федосенко, П.А. Карлов

Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

THE CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF LATENT PROSTATE CANCER

K.V. Fedosenko, P.A. Karlov

City Clinical Cancer Dispensary, Saint Petersburg

The purpose of the study was to provide a retrospective clinicomorphological assessment of the results of examining 70 patients with occult prostate cancer (PC). The findings show it expedient to identify latent prostate cancer as a special clinicomorphological form having a relatively good prognosis. According to the data, surgical or medical antiandrogen blockade had not caused a significant increase in the survival time up to 9 years in these patients and the cause of death was the development of intercurrent diseases rather than tumor progression. Latent cancer is characterized by the following signs:

- *detection of only single foci of malignization among a great deal of study tissue pieces) (a tumor in 1—3 out of 20—30 tissue fragments);*
- *a Gleason score not more than 4;*
- *detection of Ki-67 in more than 10% of tumor cells;*
- *the activity of nucleolar organizers up to 3.8;*
- *a strong reaction to androgen receptors in the majority of tumor cells;*
- *no p53 hyperexpression;*
- *a slight or moderate lymphoid or monocytic cell infiltration of the tissues adjacent to the tumor.*

The planning of PC management should involve in-depth morphological and molecular genetic analyses.

Key words: latent prostate cancer, diagnosis, treatment policy

Введение

Окультный (случайно обнаруженный) рак предстательной железы (РПЖ) выявляется в 3—15% случаях при операциях, выполненных по поводу аденомы [1—4]. По результатам исследования многопрофильной больницы МСЧ № 7 Санкт-Петербурга, проведенного в период с 1995 по 2004 г., среди всех оперированных пациентов РПЖ был обнаружен у 6%. Успехи современной диагностики и скрининга на основе динамической оценки простатспецифического антигена (ПСА) и широкого распространения мультифокальных биопсий предстательной железы позволили существенно снизить число операций типа аденомэктомии при окультном раке. Однако вопросы радикальности аденомэктомии, а также дальнейшей тактики ведения таких больных остаются открытыми [1, 5—9].

Цель исследования — ретроспективная клинико-морфологическая оценка окультного РПЖ.

Материалы и методы

Объектом исследования были 70 пациентов, оперированных с предоперационным диагнозом «аденоматозная гиперплазия», у которых при гистологическом исследовании была выявлена аденокарцинома предстательной железы. В группу сравнения вошли 30 пациентов с нодозной гиперплазией предстательной железы (НГПЖ). В работе были оценены выживаемость пациентов и прогрессия опухоли в зависимости от ее морфологии и проведенной терапии.

Из всех пациентов после операции 45 получали антиандрогенную терапию (терапевтическую и хирургическую), а у 25 — специфическая терапия не проводилась. На микропрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, оценивался индекс по

шкале Глисона. Уровень экспрессии рецепторов андрогенов (РА), Ki-67, Bcl-2, p53 определялся иммуногистохимически с помощью первичных антител фирм «Dako» и «Novokastr». Активность ядрышковых организаторов (ЯО) оценивали по методу Хоуэлла и Блэка. В тканях, прилежащих к опухоли, исследовалось количественное взаимоотношение клеток стромы — фибробластов, эндотелиоцитов, макрофагов и лимфоцитов. По результатам морфологического исследования мы выделили 3 группы пациентов (см. таблицу). Первая группа — собственно окультный рак, или ЛР — включала 20 пациентов, стадия T1N0M0, у которых были выявлены 1—3 микрофокуса аденокарциномы среди 15—30 тканевых образцов. Вторую группу составили 25 больных со стадией T2N0M0 — распространенный РПЖ. При этом при гистологическом исследовании опухоль находили более чем в 50% исследованных кусочков ткани. В 3-ю группу были включены 25 пациентов со стадией T1 или T2, N0M0. В этой группе опухоль выявлялась в 10—40% исследованных образцов ткани. Морфологические особенности опухоли сравнивались с группой НГПЖ, а также с тканями, прилежащими к опухоли, — перитуморозной зоной (ПТЗ). Средний возраст больных в 1-й группе был 67 ± 7 , во 2-й — 64 ± 5 , в 3-й — 62 ± 6 лет.

Характер прогрессирования опухоли оценивался на протяжении 3—7 лет после операции по выживаемости пациентов.

Результаты исследования

У 20 пациентов с ЛР предстательной железы после аденомэктомии в 8 случаях специфической терапии не проводилось. У 10 больных была использована терапевтическая и хирургическая антиандрогенная блокада, а в 2 наблюдениях применя-

Результаты исследования

Показатель	ЛР (n=20)	Распространенный РПЖ (n=25)	Промежуточная группа (n=25)
Выживаемость, годы	3—9 В среднем $5,8 \pm 1,8$	2—5 В среднем $3,4 \pm 0,8$	3—5 В среднем $3,9 \pm 0,8$
Причины летальных исходов	Интеркуррентные заболевания — 100%	Прогрессирование опухолевого процесса — 100%	Интеркуррентные заболевания — 60%, прогрессирование опухолевого процесса — 40%
Индекс по шкале Глисона	2—4	3—9	3—9
Гиперэкспрессия мутантного гена p53	Отсутствует	20% наблюдений	Редко (не более 8%)
Ki-67	$8,26 \pm 5,43$	$13,93 \pm 10,48$	$11,00 \pm 5,33$ и $8,35 \pm 4,32$
Bcl-2	$5,41 \pm 0,71$	$4,95 \pm 2,27$	$4,88 \pm 0,22$ и $4,75 \pm 0,43$
ЯО	$3,15 \pm 0,07$	$3,73 \pm 0,08$	$3,77 \pm 0,09$ и $3,00 \pm 0,1$
РА	Выявляются в 75% наблюдений	Выявляются в 80% случаев, реакция слабее, чем при ЛР	Выявляются в 72% наблюдений, реакция слабее, чем при ЛР

Примечание. ЛР — латентный рак.

лись эстрогены. Два пациента были живы в течение 7 и 9 лет после операции, 12 — умерли от прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) через 3—4 года. У 8 больных признаки прогрессирования РПЖ на протяжении 5 лет отсутствовали, а обращения в поликлинику были связаны с обострениями сердечно-сосудистых заболеваний — ИБС, цереброваскулярной болезнью (ЦВБ). Срок выживаемости в этой группе составил $5,8 \pm 1,8$ года. Таким образом, все пациенты в группе ЛР умерли не от прогрессирования рака, а от интеркуррентных заболеваний. Очаги опухоли у этих больных были представлены высокодифференцированной аденокарциномой. Индекс Глисона составил 2—4. В группе ЛР зафиксирована более высокая пролиферативная активность эпителия опухоли по сравнению с ПТЗ ЛР и с группой НГПЖ (экспрессия Ki-67 составила $8,26 \pm 5,43$, $3,77 \pm 0,22$ и $2,76 \pm 0,45\%$ соответственно). Следует отметить большую вариабельность экспрессии Ki-67 в опухолевой ткани (от 2,75 до 16,33%). Активность ЯО оказалась выше в микроочагах малигнизации по сравнению с прилежащими тканями и группой НГПЖ ($3,15 \pm 0,07$, $2,39 \pm 0,07$, $2,25 \pm 0,06$). Экспрессия маркера ингибции апоптоза — bcl-2 в ткани опухоли была ниже, чем в ПТЗ или при НГПЖ ($5,41 \pm 0,71$, $6,41 \pm 1,81$, $6,25 \pm 1,38$). Гиперэкспрессии мутантного белка p53 в ткани опухоли не обнаружено ни в одном случае. РА выявлялись в большинстве (от 40 до 90%) эпителиальных клеток. Умеренная и сильная реакция на РА была в 15 из 20 случаев ЛР. В ПТЗ отмечалось нарастание доли клеток лимфоидного и макрофагального ряда и снижение числа фибробластов и эндотелиальных клеток. Корреляционных взаимоотношений между морфологическими и иммуногистохимическими показателями состояния опухолевых клеток и выживаемостью больных обнаружить не удалось.

Из 25 больных РПЖ у 10 применялась антиандрогенная терапия, у 15 — терапии не было. 12 больных умерли в пределах 2 лет, 8 — через 3 года, 5 — через 5 лет после операции от генерализации опухолевого процесса. Выживаемость пациентов, получавших антиандрогенную блокаду, была выше, чем в группе без специфического лечения ($4,5 \pm 1,1$ и $2,9 \pm 0,9$ года соответственно). В среднем выживаемость составила $3,4 \pm 0,8$ года. Группа РПЖ была представлена опухолями различной степени дифференцировки. Индекс по шкале Глисона колебался от 3 до 9, преобладали опухоли с индексом 4—6 (выше, чем при ЛР). При РПЖ в ткани опухоли экспрессия Ki-67 и активность ЯО была выше, чем в 1-й группе ($13,93 \pm 10,48$ и $3,73 \pm 0,08$). Экспрессия bcl-2 в ткани опухоли была еще ниже, чем ЛР ($4,95 \pm 2,27$). У 5 из 25 пациентов с РПЖ выявлена

гиперэкспрессия p53. При распространенном раке в 10 случаях экспрессия РА была выраженной, в 10 — слабой, а в 5 — отсутствовала. В целом экспрессия РА при РПЖ была менее выраженной, чем при ЛР. Экспрессия Ki-67 ($3,35 \pm 0,37$) и активность ЯО ($2,52 \pm 0,06$) ПТЗ РПЖ была выше по сравнению с ПТХ микрофокуса рака (МФР) и НГПЖ. В тканях вблизи РПЖ нарастала доля лимфоцитов и макрофагов, снижалось число эндотелиоцитов и фибробластов по сравнению с МФР. Увеличивалось отношение количества лимфоцитов к макрофагам, особенно, их доля в сравнении с эндотелиоцитами и фибробластами. В группе РПЖ возросло число клеток макрофагального ряда по отношению к фибробластическим клеткам. Нами выявлены достоверные отрицательные корреляции между индексом Глисона, уровнем экспрессии Ki-67 опухоли, количеством лимфоцитов и макрофагов в ПТЗ и сроком выживаемости ($r = -0,73$, $p = 0,01$; $r = -0,67$, $p = 0,01$; $r = -0,7$, $p = 0,01$; $r = -0,8$, $p = 0,01$ соответственно). У больных с распространенным раком при применении антиандрогенного лечения корреляций между уровнем экспрессии РА в ткани опухоли и выживаемостью не выявлено, однако при высокой экспрессии андрогенов в ткани опухоли выживаемость пациентов оказалась выше ($3,9 \pm 1,2$ года), чем при низкой ($2,8 \pm 1,1$ года). Больные с высокой экспрессией Ki-67 ткани опухоли, высоким уровнем РА, большим числом макрофагов и лимфоцитов в ПТЗ клинически лучше реагировали на антиандрогенное лечение.

В 3-й группе были выделены 2 подгруппы — 1-я ($n = 10$), умершие от прогрессирования опухолевого процесса в течение 3—5 лет после операции, и 2-я ($n = 15$) — умерли от сопутствующих заболеваний — ИБС, ЦВБ, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в промежутке до 5 лет после операции. Выживаемость составила $3,7 \pm 0,7$ и $4,2 \pm 0,9$ года соответственно, однако различия оказались недостоверными. Средняя выживаемость в группе — $3,9 \pm 0,8$ года. Индекс Глисона варьировал в больших пределах — от 3 до 9. В 1-й подгруппе по сравнению со 2-й индекс Глисона оказался достоверно выше: $6,7 \pm 1,8$ и $4,3 \pm 1,3$ ($p < 0,01$). Уровень экспрессии Ki-67, активность ЯО в ткани опухоли были выше в 1-й подгруппе по сравнению со 2-й (Ki-67 — $11 \pm 5,33$ и $8,35 \pm 4,32$, ЯО — $3,77 \pm 0,09$ и $3 \pm 0,1$ соответственно). По уровню экспрессии bcl-2 подгруппы не отличались между собой ($4,88 \pm 0,22$ и $4,75 \pm 0,43$) и группой РПЖ. Гиперэкспрессия p53 обнаружена в 2 наблюдениях у больных, умерших от прогрессирования опухоли. В ПТЗ в 1-й подгруппе наблюдалось большее число лимфоцитов и меньшее — эндотелиальных и фибробластических клеток. РА выявлялись в 18 из 25 случаев, иммуногистохимическое

окрашивание — умеренное или слабое. Между индексом Глисона и выживаемостью корреляция была отрицательной, а между другими морфологическими показателями и выживаемостью ее установить не удалось.

Обсуждение

Морфологическая характеристика опухоли и прилежащих тканей имеет большое значение для оценки прогноза и реакции опухоли на проводимую терапию. С учетом клинического течения, ответа на терапию (или отсутствия таковой) представляется целесообразным разделять собственно оккультный рак или ЛР и случайно выявленный распространенный РПЖ. Вероятнее всего, при ЛР возможно использование щадящих схем лечения или просто динамическое наблюдение. Аденомэктомия при таком раке можно расценивать как вполне радикальную операцию. Применение антиандрогенной блокады (хирургической или терапевтической), по нашим данным, не приводит к достоверному увеличению сроков выживаемости таких больных, которая может достигать 9 лет. При распространенном же раке (наличие множественных очагов малигнизации в операционном материале, высокий индекс по шкале Глисона, высокие показатели пролиферативной активности эпителия, клиническая стадия T2) проведение антиандрогенной блокады различными методами целесообразно и может увеличивать продолжительность и качество жизни больных. При наличии клинических показаний возможно выполнение простатэктомии. Распространенный рак отличается от ЛР худшим клиническим прогнозом и требует активного лечения.

Одним из самых ранних изменений ПТЗ, на фоне которых появляются очаги малигнизации в ткани предстательной железы, является нестабильность клеточной популяции эпителиоцитов, что, в частности, проявляется дефицитом РА. Клеточная популяция эпителиоцитов существует в условиях измененной реакции местного тканевого им-

мунитета. В ПТЗ увеличивается доля лимфоцитов и макрофагов, а доля клеток эндотелиального и фибробластического ряда, наоборот, снижается.

При прогрессировании опухоли (группа РПЖ) еще больше возрастает пролиферативная активность опухолевых клеток в условиях дефицита РА и снижения уровня апоптоза. В ПТЗ повышается число свободных клеток стромы, увеличивается отношение количества лимфоидных клеток к макрофагам. Еще больше, чем при ЛР, возрастает доля лимфоцитов и макрофагов. Исчезает естественная взаимосвязь между процессами пролиферации и элиминации эпителиальных клеток в условиях измененного стромального микроокружения.

Остается не вполне понятной тактика при переходе морфологическом диагнозе. Мы считаем, что при выявлении опухоли в небольшом количестве исследованных образцов ткани, наличии низких значений индекса Глисона, Ki-67, ЯО и уровня РА, отсутствии гиперэкспрессии p53 и наличии в прилежащих тканях умеренной инфильтрации лимфоидными и моноцитарными клетками более приемлема консервативная терапия. Такие опухоли следует расценивать как латентные.

Заключение

Полученные результаты указывают на целесообразность выделения латентного РПЖ как особой клинко-морфологической формы, имеющей относительно благоприятный прогноз. Из исследованных морфологических параметров прогностическое значение имеет индекс по шкале Глисона и, в меньшей степени, Ki-67, ЯО, p53, РА, характер клеточного инфильтрата прилежащей к опухоли стромы. Иммуногистохимические маркеры и состояние свободных клеток стромы обладают прогностической значимостью лишь при распространенном РПЖ.

При планировании тактики лечения РПЖ показано проведение углубленного морфологического и молекулярно-генетического анализа.

Литература

1. Humphrey P.A., Prostate Pathology. Chicago: ASCP Press, 2003.
2. Karube K. Study of latent carcinoma of the prostate in Japanese based on necropsy material. Tohoku J Exp Med 1961;74: 265—85.
3. Sakr W., Permick N., Butler C. et al. The prevalence of high grade, clinically occult prostatic adenocarcinoma and its relationship to high grade PIN. Mol Pathol 2000;13:109A.
4. Senderoi Z., Balogh F. Der Prostatakrebs. Verlag Theodor Steinkopff. Dresden und Leipzig, 1965.
5. Amling C.L., Blute M.L., Lerner S.E. et al. Influence of prostate specific antigen testing on the spectrum of patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy at a large referral practice. Mayo Clin Proc 1996;73:401—6.
6. Bostwick D.G., Foster C.S. Predictive factors in prostate cancer: Current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 WHO International Consultation on Prostate Cancer. Semin Urol Oncol 1999;17: 222—72.
7. Buchanan G., Irvine R.A., Coetzee G.A., Tilley W.D. Contribution of the androgen receptor to prostate cancer predisposition and progression. Cancer Metastasis Rev 2001;20(3—4):207—23.
8. Epstein J.I., Paull G., Eggleston J.C. et al. Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: study of 94 cases with extended follow-up. J Urol 1994;151:1587—92.
9. Hirano D., Werahera P.N., Crawford E.D. et al. Morphological analysis and classification of latent prostate cancer using 3-dimensional computer algorithm: analysis of tumor volume, grade, tumor doubling time, and life expectancy. J Urol 1998;159:1265—9.