

ID: 2013-04-1276-A-2697

Оригинальная статья

Маслякова Г.Н., Воронина Е.С.

Лечебный патоморфоз рака предстательной железы после HIFU-терапии

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии

Maslyakova G.N., Voronina E.S.

Therapeutic pathomorphosis of prostate cancer in patients after HIFU- therapy

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology

Резюме

На основе анализа послеоперационного материала, полученного в результате трансуретральной резекции 15 больных с диагнозом умереннодифференцированной аденокарциномы, проведена оценка морфологической и иммуногистохимической картины ткани предстательной железы до и после HIFU- терапии. Показано, что при стандартной окраске на первый план независимо от срока после лечения выступают фиброзные изменения, в то время как при иммуногистохимическом исследовании несколько снижается пролиферативная активность и экспрессия AMACR.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лечебный патоморфоз, иммуногистохимия

Abstract

Based on the analysis of postoperative material, obtained by the prostate transurethral resection of 15 patients with moderate differentiated adenocarcinoma, the evaluation of the prostate morphological and immunohistochemical pattern before and after HIFU-therapy was carried out. It was determined, that in case of the standard staining the fibrous changes come to the foreground regardless of the time period after the treatment. In case of immunohistochemical examination, on the contrary, the proliferative activity and AMACR expression are somewhat decreased.

Key words: prostate cancer, therapeutic pathomorphosis, immunohistochemistry

Введение

Рак предстательной железы – одно из самых распространенных онкологических заболеваний среди мужского населения большинства развитых стран мира (Гориловский Л.М., 2006; Ракул С.А., 2009). Не является исключением и Россия, где за последние 10 лет заболеваемость РПЖ выросла с 12,2 до 20,08 случаев на 100000 населения (данные 2006г.) (Пальцев М.А., 2009). По данным аналитической справки Минздрава Саратовской области за 2011 год заболеваемость РПЖ составляет 36,9 случаев на 100000 мужского населения, смертность 6,1 случаев на 100000 мужского населения (171 человек). По данным аутопсийного материала, РПЖ встречается у 30–40% мужчин старше 50 лет.

В настоящее время среди возможных вариантов терапии заметную роль приобретают малоинвазивные куративные методики, одной из которых является высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция простаты (HIFU - High Intensity Focused Ultrasound). Данный способ лечения особенно важен для больных пожилого и старческого возраста, желающих получить эффективное лечение при сохранении достойного качества жизни. В клинике урологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева СарГМУ с февраля 2009 г. для лечения пациентов, больных раком предстательной железы, применяется высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция простаты на аппарате "Ablatherm Integrated Imaging".

В настоящее время в современной литературе появляются данные о клинических результатах данного вида лечения. Однако по морфологическим результатам мы нашли единичные работы, которые носили поверхностный характер, так как проводились с использованием лишь стандартной окраски гематоксилином и эозином.

Целью нашего исследования является изучение лечебного патоморфоза на основании стандартной окраски гематоксилина и эозина, морфометрического исследования и иммуногистохимического исследования с помощью следующих антител: PCNA, Amacr, E кадгерин.

Материал и методы

Данное исследование проводилось на 15 больных, которым был поставлен диагноз умереннодифференцированной аденокарциномы с градацией по Глиссону 6-7б. и занимающей в среднем 50-70% биоптата. Всем больным перед сеансом HIFU-терапии была выполнена трансуретральная резекция простаты для уменьшения объема предстательной железы, что делает последующую HIFU- терапию более радикальной. Таким образом, у нас была возможность сравнить морфологические изменения до и после HIFU- терапии. Наше исследование проводилось на группе пациентов, которые обратились на повторное обследование с жалобами на затрудненное, вялой струей мочеиспускание, ночную поллакирию. Сроки после проведенного лечения колебались от 1,5 месяцев до 2 лет 1,5 мес. Материал для данного исследования был получен при трансуретральной резекции простаты данной категории больных. Случаи с комбинированным лечением (HIFU + гормональная терапия) были исключены из группы исследования. Результаты иммуногистохимического исследования (PCNA - ядерная экспрессия) оценивались полуколичественным методом при помощи гистосчета по формуле $Hs = \sum P \times I$ (I- интенсивность окрашивания, P- процент окрашенных клеток). При реакции с Amacr и E кадгерином (цитоплазматическая экспрессия) использовалась только качественная оценка.

Результаты

При стандартной окраске гематоксилином и эозином на первый план независимо от срока после лечения выступают фиброзные изменения. Фиброз занимает до 70-90% всего материала. Среди фиброзной ткани определяется железистый

компонент. Железы имеют округлую форму, средний размер желез независимо от сроков лечения 80-130 мкм. Цитоплазма желез во всех случаях имеет дистрофические изменения. В просвете желез небольшое количество розового, гомогенного секрета. Если после лечения прошло больше года, в просвете желез определяются кальцинаты. Эпителий желез высокий, апикальный край неровный. Во всех случаях эпителий лежит в несколько слоев. В единичных случаях он образует «стайку рыб» в просвете железы. Гиперхромные ядра определяются в единичных случаях, чаще на ранних сроках. Форма ядер округлая. Размер ядер в ранние сроки после терапии (1,5 мес. - 5 мес.) 14-12 мкм., хроматин имеет рыхлую структуру, в более поздние сроки хроматин имеет более компактную структуру, размер ядер 7-10 мкм. Количество сосудов варьирует от 7-15 в поле зрения (ув. 100). В ранние сроки после лечения они полнокровны, в более поздние сроки практически пусты. Отечность стромы отмечается во всех случаях, с увеличением срока после лечения она незначительно возрастает. По истечении 3 месяца после HIFU терапии в простате появляется лимфоидная инфильтрация. В 70% она носит очаговый характер, в 30% диффузный.

В своей работе мы использовали иммуногистохимию со специальным протеином ξ - метилацин – коэнзим А рацемазы (AMACR), представляющий собой пероксисомный и митохондриальный фермент. Этот фермент определяется не только в опухолевых клетках, но и в простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени и атипической гиперплазии предстательной железы. Это первый иммуногистохимический маркер злокачественной трансформации клеток простаты (Пожарисский К.М., 2005). Положительная реакция была в виде коричневых эндоплазматических гранул. В нашей работе мы отмечали в группе до лечения интенсивную реакцию (++) у 31% больных; умеренную интенсивность (+) в 69% случаев до лечения, отрицательной реакции не было. В группе после HIFU терапии у 30% реакция была интенсивной (++); в 46% умеренная (+); у 23% больных реакция была отрицательной. Результаты не зависели от срока после лечения.

Для оценки пролиферативной активности аденокарциномы до и после лечения мы использовали PCNA. Пролиферация является кардинальным признаком злокачественных опухолей (Тарасова М.В., 2009). У 45% больных ядерная экспрессия данного маркера оставалась на том же уровне после лечения ($H_s=70-110$), у 55% экспрессия данного маркера снижалась (до лечения в среднем $H_s=90-160$; после лечения $H_s=30-60$), лишь в 1 случае результат был отрицательным.

Кадгерин является мембранным гликопротеидом и играет важную роль в кальцийзависимой межклеточной адгезии. Считается, что утрата межклеточных «мостиков» и связи с соседними эпителиальными клетками является одним из первых этапов развития опухоли. В нашей работе независимо от сроков после HIFU терапии отмечается некоторое снижение экспрессии E-кадгерина. До лечения умеренно положительная реакция (+) отмечалась у 74% больных, сильно положительная реакция (++) у 14%, отрицательная реакция – у 11,5% больных; после лечения у 79% больных экспрессия антитела была умеренно положительная (+), у 15% больных отрицательная, у 6% сильно положительная реакция (++).

Заключение

При изучении материала после HIFU терапии при стандартной окраске гематоксилином и эозином лечебный патоморфоз соответствовал 3-4 степени. Однако при иммуногистохимическом исследовании, несмотря на некоторое снижение пролиферативной активности у 55% больных, иммуногистохимический маркер злокачественной трансформации клеток простаты оставался на высоком уровне у 30% мужчин.

Снижение экспрессии E-кадгерина при РПЖ коррелирует с выживаемостью, клинической и морфологической стадией заболевания (Ефремов Г.Д., 2011). В нашем исследовании его экспрессия несколько снижается, что также является неблагоприятным показателем.

Так как в нашем исследовании мы изучали материал, полученный у больных с жалобами на обструкцию, то полностью оценить лечебный патоморфоз данного метода лечения невозможно. Но однозначно можно сделать следующие выводы: пролиферативная активность, клеточная адгезия не зависят от срока после проведенного лечения; для оценки лечебного патоморфоза недостаточно использование только окраски гематоксилином и эозином.

Литература

1. Гориловский Л.М., Зингеренко М.Б. Молекулярно-генетические механизмы патогенеза рака предстательной железы // Урология. 2006. №6. 86-88с.
2. Ефремов Г.Д. Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. 2011. № 1. 50- 56с. (www.ecuro.ru).
3. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. М.: Изд-во Димитрейд График Групп. 2009.484с.
4. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е., Арзуманов А.А. Успехи в морфологической диагностике рака предстательной железы: α - метилацин – коэнзим а рацемазы – новый маркер злокачественной трансформации клеток // Архив патологии 2005. Т.67. №5. С.15-19.
5. Ракул С.А. Рак предстательной железы: диагностика, результаты хирургического лечения и качество жизни. 2009. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. С-Пб. 36с.
6. Тарасова М.В., Пожарисский К.М., Тен В.П., Арзуманов А.А., Кудайбергенова А.Г. Пролиферативные свойства и регуляторы фаз митотического цикла аденокарциномы предстательной железы // Архив патологии. 2009. Т.71. №6. 20-23с.