

Мелкоклеточный рак предстательной железы: клинико-морфологические аспекты

Н.А. Горбань¹, В.А. Бирюков¹, А.Г. Кудайбергенова², О.Б. Карякин¹

¹Патологоанатомическое отделение, отделение лучевого и хирургического лечения урологических заболеваний
МРНЦ Минздравсоцразвития России, Обнинск;

²Лаборатория иммуногистохимии РНЦРХТ, Санкт Петербург

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Мелкоклеточный рак предстательной железы (РПЖ) — редкая и очень агрессивная опухоль. Основное внимание в статье уделяется морфологическим и иммуногистохимическим характеристикам опухоли этого вида, клиническому течению заболевания, проводимому лечению и ответу на него. Описаны 3 клинических случая мелкоклеточного РПЖ с последующим обсуждением.

Ключевые слова: мелкоклеточная карцинома, рак предстательной железы, нейроэндокринные клетки, маркеры, дифференциальный диагноз, специфичность

Small cell carcinoma of the prostate: clinical and morphological aspects

N.A. Gorban', B.V. Biryukov', A.G. Kudaibergenova', O.B. Karyakin'

¹Department of Morbid Anatomy, Department of Radiation and Surgical Treatment for Urologic Diseases,
Medical Radiology Research Center, Ministry of Health and Social Development of Russia, Obninsk;

²Laboratory of Immunohistochemistry, Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg

Small cell carcinoma of the prostate is a rare and very aggressive tumor. Primary emphasis is laid on the morphological and immunohistochemical characteristics of this type of a tumor, the clinical presentations of the disease, performed treatment, and its response. Three clinical cases of small cell carcinoma of the prostate with their further discussion are described.

Key words: small cell carcinoma, cancer of the prostate, neuroendocrine cells, markers, differential diagnosis, specificity

Подавляющее большинство мелкоклеточных карцином встречается в легких, но из экстрапульмональных локализаций мелкоклеточного рака именно предстательная железа (ПЖ) — наиболее частое месторасположение этого вида опухоли [1]. Мелкоклеточный рак предстательной железы (РПЖ) впервые был описан в 1977 г. R.E. Wenk и соавт. [2]. Это редкая и очень агрессивная опухоль, встречающаяся, по данным литературы, в 0,5–2% от общего числа наблюдений РПЖ [3]. К 2009 г. в литературе описано около 220 случаев [4]. Приблизительно половина мелкоклеточных карцином ПЖ развивается *de novo* и самостоятельно, тогда как в оставшихся случаях являясь компонентом в смешанной аденокарциноме ПЖ либо появляется как самостоятельное заболевание после курса гормональной терапии (ГТ).

Возраст пациентов колебался от 24 до 89 лет, при этом более 90% из них были мужчины 50 лет и старше.

Данный вариант рака характеризуется высокой агрессивностью. Большинство пациентов с этой патологией на момент установления диагноза уже являются симптоматическими больными. Наиболее часто отмечается нарушение оттока мочи, гематурия, гидронефроз, боли в костях, абдоминальной области, гематокезия, общесоматическая и неврологическая

симптоматика вследствие проявления паранеопластического синдрома. Клинически заболевание проявляется непропорционально низким уровнем простатспецифического антигена (ПСА) при наличии генерализованного процесса, значительным увеличением размеров ПЖ, неэффективностью стандартной ГТ, висцеральными метастазами, а также преобладанием литических костных метастазов над остеобластными. Средняя продолжительность жизни таких пациентов варьирует от 5 до 17,5 мес [5].

В связи с достаточно редкой встречаемостью не существует общепринятых стандартов лечения данной патологии. Рекомендуются применение платиносодержащих режимов химиотерапии (ХТ) как при мелкоклеточном раке легкого, а также использование лучевой терапии (ЛТ) для локального контроля заболевания или симптоматического лечения.

Важно распознавать мелкоклеточный РПЖ, так как морфологически он имеет сходство с низкодифференцированным ацинарным раком градации 5 по шкале Глисона, а его биологическая характеристика и тактика лечения отличаются от ацинарной аденокарциномы [6].

В урологическом отделении МРНЦ (Обнинск) с 2009 г. наблюдались 3 пациентов с нейроэндокринным

РПЖ. Часть данных, посвященных диагностическим аспектам, была нами ранее опубликована [7].

В настоящем сообщении мы хотели бы уделить большее внимание морфологическим и иммуногистохимическим (ИГХ) характеристикам опухоли, клиническому течению заболевания, проводимому лечению и ответу на него.

Клинический случай 1. Пациент Б., 64 лет, в апреле 2009 г. обратился в урологическое отделение МРНЦ с жалобами на затруднение актов мочеиспускания, дефекации, сопровождающееся тазовой болью. Данные жалобы беспокоили около 1 мес.

Результаты обследования: концентрация ПСА на момент обращения — 5,07 нг/мл, при повторном анализе через 2 нед (на фоне антибактериальной терапии, анальгетиков) — 3,87 нг/мл, соотношение уровней свободного и связанного ПСА (F/T) — 8,2%; раковый эмбриональный антиген (РЭА) — 3,6 нг/мл. Трансректальное УЗИ, магнитно-резонансная томография (МРТ) малого таза показали наличие опухоли ПЖ размером 6,7 × 7,0 × 5,1 см с участками центрального распада, инфильтрирующей прилежащую клетчатку и стенку прямой кишки. Данные, говорящих о наличии увеличенных лимфатических узлов (ЛУ) таза, метастатического поражения костей на исследуемом уровне, не получено. По результатам остеосцинтиграфии специфической патологии не определяется. Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости выявила множественные метастазы в легкие диаметром очагов до 26 мм. Гистологическое заключение биопсии ПЖ: мелкоклеточный (нейроэндокринный) рак.

Проведенное лечение: с мая 2009 г. пациент получил 2 инфузии доцетаксела 75 мг/м² каждый 21-й день. Одновременно начата ЛТ на область ПЖ. На суммарной очаговой дозе (СОД) 32,5 Гр облучение было прервано в связи с усилением болевого синдрома и ухудшением самочувствия. ХТ также была отменена в связи с прогрессированием заболевания. Проводилось симптоматическое лечение. Пациент скончался в октябре 2009 г. Продолжительность жизни составила 7 мес.

Клинический случай 2. Пациент П., 57 лет, в октябре 2009 г. обратился в урологическое отделение МРНЦ с жалобами на появление опухолевого образования в правой подвздошной области, уплотнения в кавернозных телах полового члена, болевой синдром. Данные жалобы беспокоили около 3 мес.

Результаты обследования: уровень ПСА при поступлении 8,23 нг/мл, F/T — 36,9%; по данным УЗИ: расширение чашечно-лоханочной системы правой почки, в правой подвздошной области определяется опухолевое образование размерами 8,0 × 7,3 см, ПЖ с нечеткими контурами, объем железы 86 см³, семенные пузырьки инфильтрованы. В кавернозных телах полового члена при УЗИ

визуализируются гипоехогенные образования. По данным МРТ: поражение ПЖ с инвазией в парапростатическую клетчатку до стенок таза, в паравезикальную клетчатку с вовлечением в процесс наружных слоев стенки мочевого пузыря. Увеличение правых внутренних подвздошных ЛУ до 2 см, в области общих подвздошных сосудов справа — конгломерат ЛУ размерами 7 × 5 см с наличием центрального некроза. В области вертлужной впадины справа и боковой массы крестца слева очаги патологического магнитно-резонансного (МР) сигнала, соответствующие метастатическому поражению. Проведенная остеосцинтиграфия показала патологическое накопление радиофармпрепарата (РФП) в вышеуказанных зонах.

Заключение по результатам гистологического исследования материала биопсии ПЖ: мелкоклеточный рак; пункционная биопсия опухолевого конгломерата в правой подвздошной области подтвердила: мелкоклеточный рак.

Пациенту начата ГТ аналогами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (ЛГРГ). Проведено 2 цикла ХТ доцетакселом 75 мг/м² каждый 21-й день. Одновременно с этим начат курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область ПЖ с РОД 2 Гр до СОД 60 Гр. В последующем по месту жительства было продолжена ГТ, проведено еще 2 цикла ХТ. Несмотря на проводимое лечение, зарегистрировано прогрессирование заболевания. Пациент скончался в апреле 2010 г. Продолжительность жизни составила 7 мес.

Клинический случай 3. Пациент У., 59 лет, поступил в клинику МРНЦ в октябре 2009 г. с жалобами на выраженную тазовую боль, гематурию, гематохезию, затруднение акта мочеиспускания и дефекации. По поводу данных жалоб около 3 мес получал назначенное урологом по месту жительства противовоспалительное лечение, не давшее эффекта.

Результаты обследования: уровень ПСА — 0,67 нг/мл, F/T — 29,9%; РЭА — 1,5 нг/мл. УЗИ показало наличие в малом тазу богато васкуляризированного опухолевого конгломерата объемом до 190 см³, включающего ПЖ и переднюю стенку нижнеампулярного отдела прямой кишки. Изменений со стороны печени, забрюшинных ЛУ при первичном обследовании не выявлено. МР Т органов малого таза показала деформированную ПЖ с исходящим из ее базальных отделов бугристым узлом размерами 7,2 × 6,5 × 5,5 см. В центре узла определяется полость с жидкостью. Опухоль распространяется на передние отделы параректальной клетчатки и стенку прямой кишки. В левой боковой массе крестца и правой подвздошной кости определяются участки патологического МР-сигнала, характерные для метастатического поражения. Остеосцинтиграфия: выявлена асимметрия накопления РФП в крыльях подвздошных костей; в проекции левой боковой массы крестца и теле L4 позвонка распределение РФП без четкой очаговости. Проведенное при поступлении УЗИ не выявило патологии со

стороны печени. В последующем, через 40 дней, выполненное повторно в связи с ростом уровня трансаминаз в сыворотке крови УЗИ печени выявило множественные метастазы до 32 мм в наибольшем размере.

В связи с болевым синдромом трансректальная биопсия ПЖ проводилась под внутривенным наркозом. При пункции получено 100 мл геморрагической жидкости. В последующем манипуляция осложнилась кровотечением, проводилась тугая тампонада прямой кишки, консервативное лечение. Гистологическое исследование полученного материала показало: мелкоклеточный рак.

Пациенту начата ГТ аналогами ЛГРГ. С учетом продолжающегося кровотечения из прямой кишки, агрессивного роста опухоли по жизненным показаниям было принято решение о проведении курса ДЛТ по паллиативной программе. По достижении СО Д 10,5 Гр кровотечение прекратилось, курс ЛТ был продолжен до СО Д 49,5 Гр, после чего был сделан 2-недельный перерыв. Затем курс ДЛТ был продолжен и доведен до СОД 69,5 Гр. Одновременно была начата ХТ доцетакселом 75 мг/м² каждый 21-й день. После 1-го цикла отмечена положительная динамика со стороны метастазов в печень. После 2-го цикла ХТ диагностировано прогрессирование заболевания, как со стороны паренхиматозных органов, так и в костях. Проводилась симптоматическая терапия. Пациент скончался в феврале 2010 г. Продолжительность жизни составила 5 мес.

Обсуждение

Биологическая характеристика и патологические процессы при РПЖ недостаточно изучены, особенно при определенных типах, таких как нейроэндокринный рак, развивающийся очень быстро и приводящий к летальному исходу за короткий промежуток времени.

Нейроэндокринные опухоли ПЖ в случаях с высокодифференцированной опухолью обычно относят к карциноиду, при низкодифференцированных опухолях — к мелкоклеточному или крупноклеточному нейроэндокринному раку. Около половины случаев мелкоклеточного РПЖ встречается в чистом виде, без связи с обычной ацинарной аденокарциномой [6]. Большая часть случаев диагностируется после проведенной ГТ по поводу ацинарной аденокарциномы.

Гистогенез нейроэндокринного мелкоклеточного рака остается неясным. Существует гипотеза, что мелкоклеточный РПЖ развивается при злокачественной трансформации нормальных простатических нейроэндокринных клеток [8]. Нормальная железа содержит популяцию нейроэндокринных клеток, которые редко визуализируются при обычной окраске и имеют зернистую эозинофильную цитоплазму, другие похожи на клетки Панета. Нейроэндокринные клетки могут наблюдаться как в нормальной железе, так и при гиперплазии и в опухолевой ткани. Однако показано, что нейроэндокринные клетки в нормальном простатическом эпителии

представлены постмитотическими клетками и не обладают пролиферативной активностью, что делает маловероятным трансформацию этих клеток в высокоагрессивный мелкоклеточный рак.

Согласно другой гипотезе мелкоклеточный рак развивается при нейроэндокринной дифференцировке обычной аденокарциномы, особенно после ГТ, которая способствует селекции гормоннезависимых опухолевых клеток с нейроэндокринной дифференцировкой.

Третья гипотеза исходит из того, что мелкоклеточный РПЖ развивается из мультипотентной стволовой клетки простатического эпителия.

Гистологическое строение мелкоклеточного РПЖ идентично мелкоклеточному раку легкого или любой другой локализации. Опухоль обычно мономорфная, состоит из округлых или веретеновидных клеток со скудной цитоплазмой, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением и плохо определяемыми границами опухолевых клеток, содержащих овальные ядра с хроматином «соль и перец», очень редко могут быть видны одно или несколько мелких ядрышек.

Из-за хрупкой природы опухолевых клеток обычно отмечаются артефакты «симптома раздавливания» и «мазка». Опухолевые клетки могут формировать истинные или псевдорозетки. При мелкоклеточном раке заметно большое количество митотических фигур. Нередко обнаруживаются некрозы.

Среди опухолевых клеток часто можно увидеть классические «овсяные» и клетки промежуточного типа. Классический тип опухолевых клеток характеризуется несколько большими размерами, чем лимфоциты, отсутствием ядрышек. В клетках промежуточного типа более обильная цитоплазма, крупное ядро и иногда заметные ядрышки. В отличие от мелкоклеточного рака легкого, который диагностируется на основании морфологических критериев [9], некоторые эксперты рекомендуют для подтверждения мелкоклеточного РПЖ проводить ИГХ-исследование [10]. Необходимо дифференцировать мелкоклеточный РПЖ и низкодифференцированную ацинарную аденокарциному с высокой суммой баллов по шкале Глисона (9–10), лимфому и метастатический мелкоклеточный рак другой локализации. Большинство авторов для подтверждения диагноза мелкоклеточного рака используют панель нейроэндокринных и тканеспецифических простатических маркеров, включающую нейроэндокринные маркеры хромогранин А, синаптофизин, NSE, CD56, тиреоидный транскрипционный фактор 1 (TTF-1), маркеры, специфичные для РПЖ, — ПСА, простатический специфический мембранный антиген (PSMA), простатическая кислая фосфатаза (PAP), p501s. Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки следует проводить ИГХ-исследование, используя несколько нейроэндо-

кринных маркеров, так как мелкоклеточный рак позитивен к хромогранину А в 61 %, синаптофизину — в 89 % случаев. В наших случаях мелкоклеточный рак был представлен классическим вариантом. При ИГХ-исследовании все опухоли экспрессировали хромогранин А, синаптофизин, нейронспецифическую енолазу (NSE) и CD56. ПСА и TTF-1 не выявлены ни в одном из случаев.

Ацинарная аденокарцинома высокой степени злокачественности обычно имеет солидный характер роста или индивидуальные клетки без признаков железистой дифференцировки, могут быть комедо-некрозы. Однако ядерные признаки позволяют различить эти варианты карцином: в мелкоацинарной аденокарциноме, как правило, четкие ядрышки. В сложных случаях необходимо проведение ИГХ-исследования. Обычная простатическая аденокарцинома экспрессирует ПСА, PSMA, PAP, p501s и не экспрессирует нейроэндокринные маркеры. Хотя в некоторых случаях может наблюдаться фокальная экспрессия некоторых из них.

Лимфома редко встречается в ПЖ — 0,09 % всех опухолей ПЖ. Однако существуют значительные проблемы в дифференциальной диагностике лимфомы и мелкоклеточного рака, так как эти опухоли имеют сходные морфологические черты: мелкие круглые клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, поля некроза, артефакты «раздавливания» и «мазка». Различить помогают ядерные признаки и ИГХ-исследование с нейроэндокринными и лимфомными маркерами.

Наиболее трудно отличить первичный мелкоклеточный рак от метастатического мелкоклеточного рака другой локализации. В таких случаях может помочь экспрессия органоспецифических маркеров (легочный поверхностный протеин, ПСА, PSMA, PAP). Большинство мелкоклеточных опухолей ПЖ не экспрессируют ПСА, PSMA, PAP, p501s, однако некоторые из этих маркеров могут быть фокально позитивны при мелкоклеточном РПЖ, чего не бывает при других локализациях. Специфическим для мелкоклеточного рака легкого является TTF-1, который экспрессируется только в некоторых случаях мелкоклеточного РПЖ и может служить маркером для определения первичной локализации опухоли. В последнее время большое значение придают маркеру CD44, демонстрирующему высокую специфичность в отношении мелкоклеточного РПЖ. Но прежде всего при дифференциальной диагностике в подобных случа-

ях необходимо учитывать клиническую картину заболевания.

Очень сложно отличить первичный распространенный мелкоклеточный РПЖ от распространения мелкоклеточного рака мочевого пузыря. В части случаев это сделать невозможно. Определение первичного места локализации при метастатическом мелкоклеточном раке не имеет существенного значения, так как тактика лечения одинакова и не зависит от локализации.

Мелкоклеточный РПЖ характеризуется как опухоль, имеющая распространенную стадию в момент первоначальной диагностики, с быстрой прогрессией и резистентная к антиандрогенной терапии [11–13]. Характерной чертой этого вида РПЖ в отличие от обычной аденокарциномы ПЖ является отсутствие продукции ПСА и рецепторов андрогенов [11, 14–16]. Эти особенности мелкоклеточного РПЖ объясняют относительно невысокий уровень сывороточного ПСА и рефрактерность опухоли к антиандрогенной терапии.

В настоящее время нет четко рекомендованного лечения мелкоклеточного РПЖ вследствие малочисленности случаев и, соответственно, сравнительных исследований. В лечении мелкоклеточного РПЖ в настоящее время используется тот же принцип, что и в лечении мелкоклеточного рака легких, который заключается в мультимодальном подходе. Во главу угла ставится системная ХТ. Рекомендованы различные схемы ХТ, включающие циклофосфамид, доксорубин и винкристин, цисплатин и этопозид, карбоплатин и этопозид. ЛТ используется как дополнительный метод для локального контроля или паллиативной помощи [5]. В отношении пациентов, у которых диагностировали мелкоклеточный РПЖ, хирургическое лечение можно использовать только у очень небольшого числа, так как большинство из них на момент диагностики имеют метастатическую стадию. В случаях с локализованным раком радикальная простатэктомия является важным прогностическим фактором увеличения выживаемости и может быть методом выбора, особенно в сочетании с адъювантной или неоадъювантной ХТ.

Несмотря на проводимое лечение, прогноз для пациентов с диагностированным мелкоклеточным раком остается неутешительным. Следует отметить, что более высокие показатели выживаемости отмечены у пациентов после проведенной радикальной простатэктомии с последующей адъювантной химио- и лучевой терапией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Galanis E., Frytak S., Lloyd R.V. Extrapulmonary small cell carcinoma. *Cancer* 1997;79(9):1729–36.
2. Wenk R.E., Bhagavan B.S., Levy R. et al. Ectopic ACTH, prostatic oat cell carcinoma, and marked hypernatremia. *Cancer* 1977; 40:773–8.
3. Helpap B., Köllermann J., Oehler U. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: histogenesis, biology, clinical relevance, and future therapeutical perspectives. *Urol Int* 1999;62(3):133–8.
4. Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. *Urologic Pathology* — Lippincott Williams & Wilkins. 636 p.
5. Palmgren J.S., Karavadia S.S., Wakefield M.R. Unusual and under-appreciated: small cell carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2007;34(1):22–9.
6. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics: Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon, France: IARC Press, 2004:179–84.
7. Шавладзе З.Н., Березовская Т.П., Карякин О.Б. и др. Мелкоклеточный рак предстательной железы: три собственных наблюдения и обзор литературы. *Мед визуал* 2011;2:109–11.
8. Wang W., Epstein J.I. Small cell carcinoma of the prostate. A morphologic and immunohistochemical study of 95 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32(1):65–71.
9. Shepherd F.A. Screening, diagnosis, and staging of lung cancer. *Curr Opin Oncol* 1993; 5(2):310–22.
10. Helpap B., Köllermann J. Undifferentiated carcinoma of the prostate with small cell features: immunohistochemical subtyping and reflections on histogenesis. *Virchows Arch* 1999;434(5):385–91.
11. Cristopher M.E., Seftel A.D., Sorenson K., Resnick M.I. Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol* 1991;145:382–8.
12. Oesterling J.E., Hauzeur C.G., Farrow G.M. Small cell anaplastic carcinoma of the prostate: a clinical, pathological and immunohistological study of 27 patients. *J Urol* 147(3 Pt 2):804–7.
13. Têtu B., Ro J.Y., Ayala A.G. et al. Small cell carcinoma of the prostate. Pt I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer* 1987;59:1803–9.
14. Ro J.Y., Têtu B., Ayala A.G., Ordóñez N.G. Small cell carcinoma of the prostate. Pt II. Immunohistochemical and electron microscopic studies of 18 cases. *Cancer* 1987;59:977–82.
15. Van Bokhoven A., Varella-Garcia M., Korch C. et al. Molecular characterization of human prostate carcinoma cell lines. *Prostate* 2003;57:205–25.
16. Скворцов И.Я., Камолов Б.Ш., Хафизов К.О. и др. Нейроэндокринный рак предстательной железы (описание клинического случая). *Онкоурология* 2011;2:92–5.