

Нейроэндокринный рак предстательной железы (описание клинического случая)

И.Я. Скворцов, Б.Ш. Камолов, К.О. Хафизов, А.И. Павловская,
Я.В. Вишневская, С.Л. Гуторов, К.М. Фигурин, В.Б. Матвеев
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Игорь Якубович Скворцов igorsammi@mail.ru

Нейроэндокринный рак предстательной железы (РПЖ) относится к так называемым мелкоклеточным нейроэндокринным формам рака и составляет 1–2% всех злокачественных опухолей предстательной железы. С учетом низкой встречаемости этой патологии приводится описание низкодифференцированного нейроэндокринного (мелкоклеточного) РПЖ с крайне агрессивным течением.

Ключевые слова: рак предстательной железы, нейроэндокринные клетки, дифференцировка, биологические маркеры

Neuroendocrine carcinoma of the prostate: a case report

I.Ya. Skvortsov, B.Sh. Kamolov, K.O. Khafizov, A.I. Pavlovskaya, Ya.V. Vishnevskaya, S.L. Gutorov, K.M. Figurin, V.B. Matveev
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Neuroendocrine carcinoma of the prostate belongs to the so-called small-cell neuroendocrine carcinomas and amounts to 1–2% of all prostate malignancies. With allowance made for the low incidence of this pathology, the paper describes a case of high-grade neuroendocrine (small-cell) prostate cancer with an aggressive course.

Key words: prostate cancer, neuroendocrine cells, differentiation, biological markers

Нейроэндокринный рак предстательной железы (РПЖ) относится к так называемым мелкоклеточным нейроэндокринным формам рака и составляет 1–2% всех злокачественных опухолей предстательной железы (ПЖ) [1–3]. Нейроэндокринные клетки уретро-простатической области были впервые описаны К. Pretl в 1944 г. [4] и позднее, в 1969 г. отнесены А. Pearse к клеткам APUD-системы [5]. В ПЖ нейроэндокринная дифференцировка встречается в 3 формах:

1) фокальная, сочетающаяся с аденокарциномой;
2) карциноидная опухоль — высокодифференцированный нейроэндокринный рак с низким злокачественным потенциалом;

3) низкодифференцированный нейроэндокринный рак (мелкоклеточный) с высоким злокачественным потенциалом. Нейроэндокринные клетки андрогеннезависимы и не вызывают повышения концентрации простатспецифического антигена (ПСА). По данным литературы, средняя продолжительность жизни пациентов с нейроэндокринным РПЖ — менее 1 года [6, 7]. При рождении ребенка нейроэндокринные клетки располагаются во всех отделах ПЖ, позднее их количество в периферической части быстро уменьшается и затем они вновь появляются в пубертатном периоде [8]. После пубертатного периода число нейроэндокринных клеток увеличивается, пока не будет достигнут оптимальный уровень, который сохраняется в возрастном диапазоне 25–54 года [9]. Исследования ПЖ у взрослых показали,

что количество нейроэндокринных клеток больше в периуретральных протоках, чем в периферических отделах железы [10]. Выделяют 2 морфологических типа нейроэндокринных клеток в ПЖ: 1) «открытые» клетки, имеющие булавовидную форму и достигающие просвета желез; 2) «закрытые» клетки, не достигающие просвета желез [3]. Оба типа клеток имеют дендритоподобные отростки, простирающиеся между смежными эпителиоцитами, содержат в цитоплазме плотные гранулы, в которых находятся пептидные гормоны и/или биогенные амины [3]. Нейроэндокринные клетки продуцируют серотонин, нейрон-специфическую энолазу (НСЭ), хромогранин (ХРГ) А и ХРГ В, секретогранин и тиреоидстимулирующий гормоноподобный пептид, кроме того, отдельные пептиды, например бомбезин или соматостатин, вариабельно присутствуют в некоторых нейроэндокринных клетках [11–13]. Функция продуцируемых нейроэндокринными клетками продуктов окончательно не установлена. Считают, что они могут иметь внеклеточную биологическую активность и действовать как аутокринно-паракринный регулятор в секреторных процессах, влиять на процессы ангиогенеза, рост и дифференцировку клеток ПЖ, принимают участие в регулировании морфогенеза и секреции пептидных гормонов эндокринными клетками [12, 14]. Наиболее частые продукты секреции нейроэндокринных клеток в простатической карциноме — это серотонин и ХРГ А [15]. На данный момент антитела

к ХРГА и серотонин считаются основными и наиболее часто используемыми маркерами, исследуемыми в плазме крови при диагностике нейроэндокринного РПЖ. Н. Bonkhoff et al. показали отсутствие в простатических нейроэндокринных клетках маркеров пролиферации Ki-67 (MIB-1) [16], а S.Y. Nakada et al. — отсутствие рецепторов андрогенов [17]. Имеются определенные доказательства прогностического значения нейроэндокринной дифференцировки в отношении развития гормонорезистентных опухолей ПЖ [18]. Так, A. Sciarra et al. показали, что непрерывная андрогенсупрессивная терапия вызывает гиперактивацию нейроэндокринных клеток в ПЖ [19]. И, возможно, это является одним из механизмов прогрессирования рака в течение длительной гормональной терапии в стадию андрогеннезависимых опухолей [20, 21].

В американском госпитале Princess Margaret в период с 1988 по 2004 г. ретроспективно наблюдалось 14 пациентов с нейроэндокринным РПЖ. Средний возраст пациентов составлял 72 (23–82) года. У пациентов отмечались симптомы дизурических расстройств и тазовые боли. Средний уровень ПСА составлял 7 (1–30) нг/мл. Лучевую терапию (ЛТ) с суммарной очаговой дозой (СОД) 60 Гр проводили 7 больным. Такому же числу пациентов выполнена трансуретральная резекция (ТУР) ПЖ, при этом ни одному пациенту не проведена радикальная простатэктомия (РПЭ). Десять больных получали химиотерапию (ХТ) на основе платины в неадьювантном и адьювантном режимах, в среднем 4 курса. У всех пациентов проявлялись как системные (печень, легкие, кости), так и местные (инфильтрация в прямую кишку) рецидивирующие (распространенные) процессы. Все, кроме 1 пациента, умерли от прогрессирования болезни. Средняя продолжительность жизни составила 12 мес, 1-летняя выживаемость — 50 %, а 2-летняя — 29 % [7].

В другом исследовании Американской академии наук изучали данные 30 пациентов с локализованным и распространенным (метастатическим) нейроэндокринным РПЖ. Лечение больных предусматривало ХТ с цисплатином в основе и ЛТ на область таза. У 2 больных с ранней стадией заболевания была достигнута полная ремиссия продолжительностью от 19 до 22 мес. У 3 пациентов с запущенной стадией заболевания полная ремиссия достигла 6–7 мес. У 25 пациентов не отмечено ответа на проводимую терапию [22].

Доступных публикаций по нейроэндокринным опухолям в ткани ПЖ немного. В последние годы число сообщений заметно увеличилось, тем не менее исследования и лечение простатической нейроэндокринной системы все еще находятся на начальном этапе.

Учитывая редкость этой патологии, приводим клинический случай — вариант нейроэндокринного поражения ПЖ.

Пациент А., 58 лет (1951 г.р.), поступил в апреле 2009 г. в отделение урологии РОНЦ с жалобами на боли в области прямой кишки, учащенное и затрудненное мочеиспускание. Из анамнеза: длительное время наблюдался у уролога по месту жительства по поводу простатита. Проводился неоднократный контроль уровня ПСА (который был в пределах нормы). В динамике, по данным проведенных ультразвукового (УЗИ) и пальцевого ректального исследований (ПРИ), объем и плотность ПЖ увеличивались.

При поступлении в клинику: ПСА 0,382 нг/мл, НСЭ 20,7 нг/мл, раково-эмбриональный антиген 2,95 нг/мл. Данные ПРИ: ПЖ увеличена, уплотнена с обеих сторон, в связи с чем создавалось впечатление выхода опухоли за пределы капсулы. Данные трансректального УЗИ: в левой периферической зоне ПЖ узел размерами 2,3×1,0×2,0 см с инвазией в капсулу железы. Данные иммуногистохимического (ИГХ-) анализа биоптата: по иммунофенотипу опухоль соответствует нейроэндокринному раку (рис. 1).

По другим органам и системам при обследовании (УЗИ, магнитно-резонансная томография таза, рентгенография грудной клетки, сканирование костей скелета, электрокардиограмма, спирометрия) патологических изменений не выявлено.

С учетом результатов обследования в соответствии с классификацией ВОЗ установлен диагноз: нейроэндокринный РПЖ.

В связи с постоянными, некупирующимися болями в области прямой кишки с согласия больного выполнено оперативное вмешательство — позадилоная РПЭ. Гистологическое заключение описано ниже (рис. 2). Послеоперационный период протекал без особенностей.

Ввиду влияния факторов неблагоприятного прогноза в период с 28.05.09 по 08.07.09 проведено послеоперационное лечение: ЛТ на область таза, разовая очаговая доза (РОД) 2 Гр, СОД 40 Гр, и ложе удаленной опухоли, РОД 2 Гр, СОД 20 Гр, на фоне еженедельного введения цисплатина в дозе 30 мг (5 введений).

Иммунологический анализ крови от 09.06.2009: уровень ПСА 0,002 нг/мл, НСЭ 32,39 нг/мл.

Контрольное обследование в РОНЦ в ноябре 2009 г.: у больного появились жалобы на непостоянные тупые боли в поясничной области. При компьютерной томографии (КТ) брюшной полости: в области хвоста ПЖ впервые выявлено образование неоднородной структуры размерами 5×3,5 см. При цитологическом исследовании пунктата узлового образования обнаружены клетки, вызывающие подозрение на нейроэндокринный рак. При скинтиграфии костной системы и рентгенографии скелета впервые выявлены метастазы в позвоночник (С, Th, L, S); грудина, ребра, кости плечевых поясов, таза, верхняя треть бедренных костей имели метастатическое поражение. НСЭ 323,8 нг/мл (увеличился в 10 раз!). Биохимический анализ крови: ХРГА 51,6 Ед/л (N 2–18).

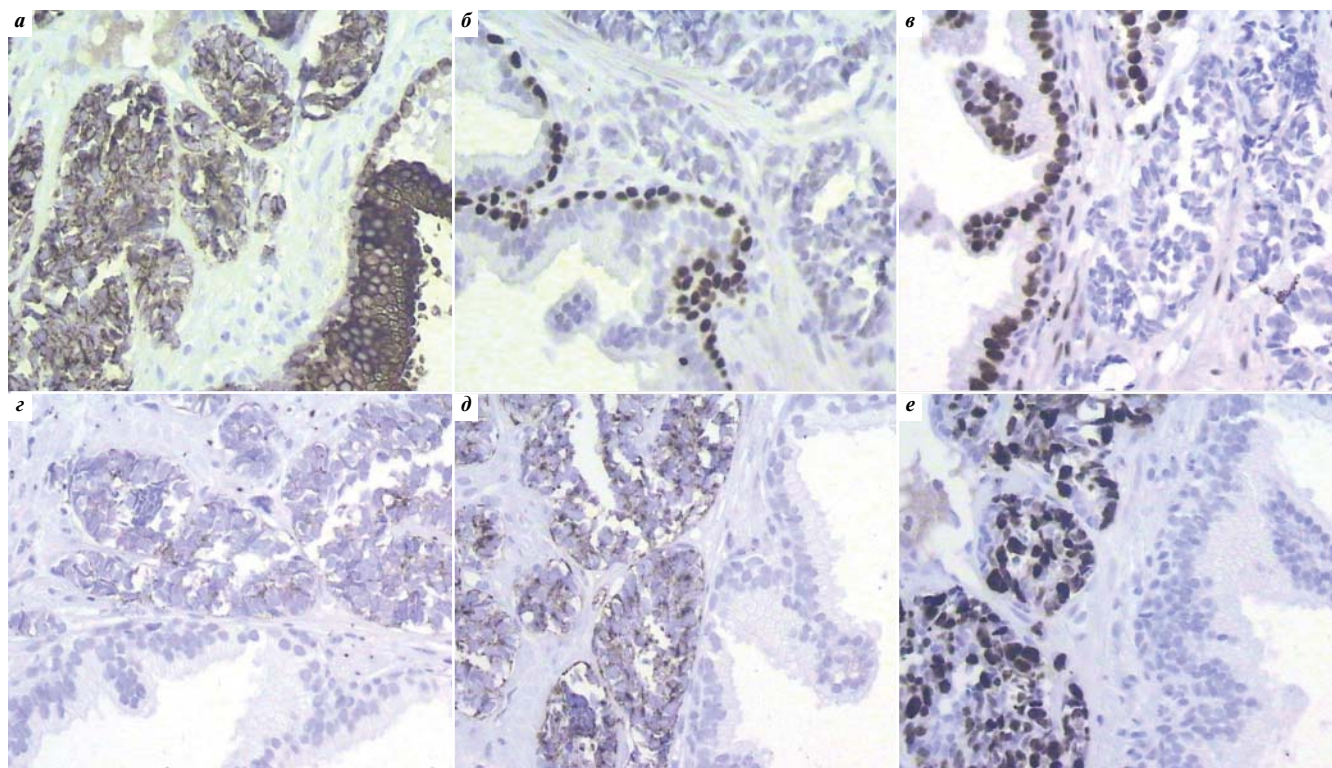


Рис. 1. ИГХ-картина биоптата нейрондокринного рака ПЖ: а — экспрессия цитокератина 18 в опухолевых клетках (dote-like) и эпителии ПЖ; б — экспрессия p63 в клетках базального слоя ПЖ; в — экспрессия андрогеновых рецепторов в эпителии ПЖ; г — экспрессия синаптофизина в опухолевых клетках; д — экспрессия ХРГА в опухолевых клетках; е — экспрессия Ki67 в опухолевых клетках, $\times 20$

При октреосцинтиграфическом исследовании всего тела и эмиссионной КТ живота, выявлена активная специфическая ткань нейроэндокринной природы (характерная для нейроэндокринного рака) в вышеуказанных отделах костей скелета и поджелудочной железе.

24.12.09 проведен 1 курс химиотерапии в режиме: таксотер в дозе 65 мг/м^2 в/в капельно + доксорубицин 65 мг/м^2 в/в капельно в 1-й и 22-й день.

В связи с болевым синдромом и наличием секреторной опухоли с декабря 2009 г. начаты инфузии зометы и инъекции сандостатина в дозе 100 мкг 3 раза в сутки.

В январе 2010 г. на фоне лечения появились жалобы на усиление болезненности в поясничном и грудном отделах позвоночника приступообразного характера и увеличение

шейных лимфатических узлов (ЛУ). При обследовании впервые выявлены: в нижней трети шеи справа несколько ЛУ овальной формы в диаметре до $0,8 \text{ см}$, в печени в IV и VII сегментах 2 изоэхогенных очага размерами до $1,7 \times 1,5 \text{ см}$ каждый. Поджелудочная железа несколько увеличена (головка $3,5 \text{ см}$, тело $2,0 \text{ см}$, хвост $2,0 \text{ см}$), гипоэхогенная, имеет выраженную диффузную неоднородность за счет множества гипоэхогенных участков до $1,5 \text{ см}$.

27.01.10 проведен 2-й курс ХТ в режиме: таксотер в дозе 65 мг/м^2 в/в капельно + доксорубицин 65 мг/м^2 в/в капельно в 1-й и 22-й день.

24.02.10 при контрольном обследовании выявлено: в нижней трети шеи справа и слева, в правой подмышечной области несколько овальных ЛУ размером в диа-

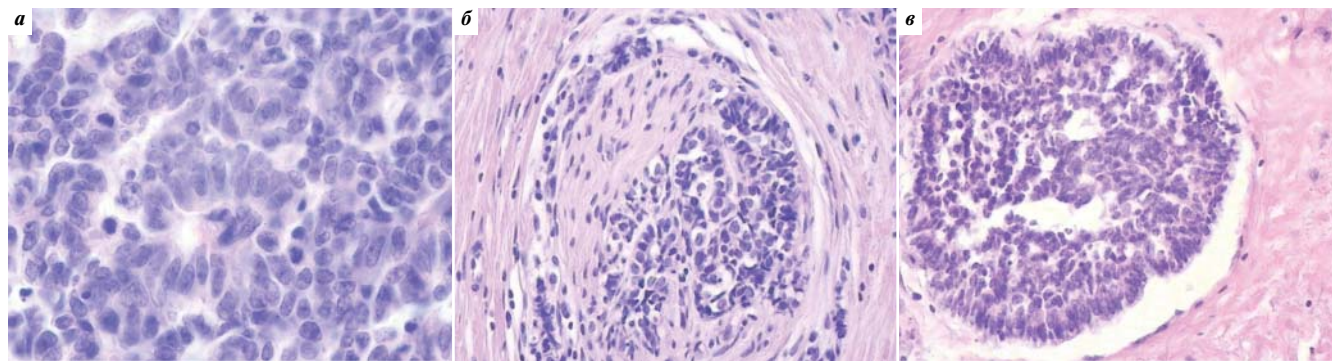


Рис. 2. Гистологическая картина нейрондокринного РПЖ (окраска гематоксидин-эозином): а — высокая митотическая активность в опухоли, $\times 40$; б — пери- и интраневральный характер опухолевой инвазии, $\times 15$; в — в сосуде синусоидного типа — опухолевый тромб, $\times 15$

метре до 1,3 см. Печень обычных размеров с двумя изоэхогенными очагами размерами до 1,7×1,5 см каждый в IV и VIII сегментах печени. Поджелудочная железа несколько увеличена (головка 4,5 см, тело 2,0 см, хвост 2,0 см), гипоехогенная, имеет выраженную диффузную неоднородность за счет множества гипоехогенных участков до 1,5 см. Биохимический анализ крови: ХРГ А 36,3 Ед/л (N 2–18), серотонин 149,0 нг/мл (N 30–200).

11.03.10 в связи с болевым синдромом проведен 1 сеанс ЛТ на область Th12–L3 с РОД 4 Гр.

12.03.10 эпизод массивного кровотечения из желудка. Выполнены эзофагогастродуоденоскопия, биопсия эрозии антрального отдела желудка. При гистологическом исследовании выявлен метастаз нейроэндокринного РПЖ в желудке. Кровотечение купировано медикаментозно. ХТ отменена. От хирургического лечения больной отказался. Рекомендовано лечение октреотидом и H₂-блокаторами.

28 апреля 2010 г. пациент умер от массивного кровотечения из распадающейся опухоли в желудке.

Патологоанатомическое заключение. В ПЖ на всем протяжении отмечается разрастание рака с гистологическими признаками нейроэндокринной дифференцировки с высокой митотической активностью: число митозов 10 в п/зр. при ×400 равно 75–80. В опухоли выражены признаки пери- и интраневральной инвазии, имеются призна-

ки ангиоинвазии (см. рис. 2). Опухоль врастает в простатическую часть уретры, семенные пузырьки, выходит за пределы ПЖ, инфильтрируя перипростатическую фиброзно-жировую ткань и скелетную мышцу. В одном из 5 исследованных ЛУ имеется метастаз рака аналогичного строения.

При ИГХ-исследовании биоптата ПЖ в опухолевых клетках выявлена экспрессия цитокератина 18 (dote-like реакция), синаптофизина, ХРГ А, индекс пролиферации Ki67 равен 90% опухолевых клеток (рис. 1а, б, в). В эпителии ПЖ выявлена экспрессия цитокератинов 7 и 18, андрогеновых рецепторов, эпителиальные клетки базального слоя экспрессируют рb3, цитокератины 5/14, 7, 18 (см. рис. 1).

В биоптате слизистой оболочки желудка в зоне эрозии отмечается инфильтрат очагового характера с выраженным crush-синдромом (клетки опухоли раздавлены) вследствие метастаза нейроэндокринного РПЖ.

Заключение: морфоИГХ-картина РПЖ соответствует низкодифференцированному нейроэндокринному раку высокой степени злокачественности, с метастазами в ЛУ, желудок [23].

Нами приведено описание редкого наблюдения низкодифференцированного нейроэндокринного (мелкоклеточного) РПЖ с крайне агрессивным течением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abrahamsson P.A. Neuroendocrine differentiation and hormone-refractory prostate cancer. *Prostate* 1996;(Suppl 6):3–8.
2. Aprikian A.G., Cordon-Cardo C., Fair W.R. and Reuter V.E. Characterization of neuroendocrine differentiation in human benign prostate and prostatic adenocarcinomas. *Cancer* 1993;71:3952–65.
3. VACURG. Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. *Surg Gynecol Obstet* 1967;124:1011–7.
4. Pretl K. Zur frage der endokrinie der menschlichen vorsteherdruse. *Virch Arch Path Anat* 1944;312:392–9.
5. Pearse A.G.E. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormoneproducing cells APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem* 1969;17:303–13.
6. Helpap B. Morphology and therapeutic strategies for neuroendocrine tumors of the genitourinary tract. *Cancer* 2002;95:1415–20.
7. Duran I., Berthold D.R., Pond G.R. et al. Meeting: 2007 Prostate Cancer Symposium. Abstract No:253 Neuroendocrine carcinoma of the prostate: Review of 14 cases at a single institution from 1988–2004.
8. di Sant'Agnese P.A., Davis N., Chen M. et al. Age-related changes in the neuroendocrine (endocrine-paracrine) cell population and the serotonin content of the guinea pig prostate. *Laboratory Invest* 1987;57:729–34.
9. Battaglia S., Casali A.M., Botticelli A.R. Agerelated distribution of endocrine cells in the humane prostate: a quantitative study. *Virchows Arch* 1994;424:165–8.
10. di Sant'Agnese, P.A. Neuroendocrine differentiation in prostatic carcinoma. *Cancer* 1995;(Suppl 75):1850–9.
11. Abrahamsson P.A., Waldstrom L.B., Almmets J. Peptide-hormone and serotoninimmunoreactive cells in normal and hyperplastic glands. *Pathol Res Prat* 1986;181:675–83.
12. Huttner W.B., Gerdes H.H., Rosa P. The granin (chromogranin/ secretogranin) family. *TIBS* 1991;16:27–30.
13. Wu J.T., Wu T.L., Chang C.P. et al. Different patterns of serum chromogranin A in patients with prostate cancer with and without undergoing hormonal therapy. *J Clin Lab Anal* 1999;13:308–11.
14. Zifa E., Fillion G. 5-hydroxytryptamine receptors. *Pharmacol Rev* 1992;44:401–58.
15. Iwamura M., di Sant'Agnese P., Wu G. et al. Immunohistochemical localization of parathyroid hormone-related protein in human prostate cancer. *Cancer Res* 1993;53:1724–6.
16. Bonkhoff H., Stein U., Remberger K. Endocrine-paracrine cell types in the prostate and prostatic adenocarcinoma are postmitotic cells. *Hum Pathol* 1995;26:167–70.
17. Nakada S.Y., di Sant'Agnese P.A., Moynes R.A. et al. The androgen receptor status of neuroendocrine cells in human benign and malignant prostatic tissue. *Cancer Res* 1993;53:1967–70.
18. More L.B., Buettnet R., Ahmad N. et al. Prostate adenocarcinoma: cellular and molecular abnormalities. *Cancer Control* 2001;8(6):551–61.
19. Sciarra A., Mariotti G., Gentile V. et al. Neuroendocrine differentiation in human prostate tissue: is it detectable and treatable? *BJU International* 2003;91:438–45.
20. Berruti A., Dogliotti L., Mosca A., Bellina M. Circulating neuroendocrine markers in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88:2590–6.
21. Krijnen J.L., Bongdanowicz J., Seldenrijk C.A. et al. The prognostic value of neuroendocrine differentiation in adenocarcinoma of the prostate in relation to progression of disease after endocrine therapy. *J Urol* 1997;158:171–4.
22. Stein M., Bernstein Z., Abacioglu U. et al. Small cell (neuroendocrine) carcinomas of the prostate: etiology, diagnosis, prognosis and therapeutic implications – a retrospective study of 30 patients from rare cancer network. *Am J Med Scienc* 2008;336(6):478–88.
23. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I. et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, 2004; p. 207–9.