

Мат-лы III конф. хирургов-гепатологов. Тула, 1995. С. 124-128.

7. Alvarez-Perez J.A., Gonzalez J.J., Baldonado et al. // Am-J-Surg. 2001. Vol. 181, №2. P. 177-186.

8. Wang J.H., Lu S.N., Changchien C.S. et al. // J. Ultrasound-Med. 2001. Vol. 20, №5. P. 539-544.

9. Hansen P., Ludemann R., Swanstrom L.L. // Hepatogastroenterology. 2001. Vol. 9, №48. P. 37-40.

10. VanSonnenberg E., Wittich G.R., Goodacre B.W. et al. // World-J-Surg. 2001. Vol. 25, №3. P. 362-369.

11. Barakate M.S., Stephen M.S., Waugh R.C. et al. // Aust N Z J Surg. 1999. Vol. 69. P. 205-209.



УДК 616.65 - 006.6 - 07

А.Г. Антонов, В.В. Гордеев

ПРОСТАТИЧЕСКАЯ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНАЯ НЕОПЛАЗИЯ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ КАК ТКАНЕВОЙ МАРКЕР ВЫЯВЛЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Дальневосточный государственный медицинский университет, г. Хабаровск

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее частым злокачественным новообразованием у мужчин старшей возрастной группы. Резкий прирост заболеваемости с конца 80-х гг. большинство ученых объясняют широким распространением новых эффективных методов диагностики, таких как исследование уровня простатического специфического антигена (ПСА) сыворотки крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), и усовершенствованием методик и оборудования для пункционной биопсии предстательной железы (ПЖ). Ежегодно в мире регистрируется 543 тыс. новых случаев РПЖ. Распространенность РПЖ в России в 2005 г. составила 42,8 на 100 тыс. мужского населения (в 1995 г. — 16,0) [6]. В этой связи существует настоятельная необходимость в разработке методов обследования и программ, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и значительно повысить эффективность лечения.

С позиции ранней диагностики РПЖ важное значение имеет выделение особой формы гистоморфологической патологии железистого эпителия ПЖ, носящей характер дисплазии. В настоящее время, как предраковое поражение, большинством урологов и патоморфологов признана дисплазия эпителия желез ПЖ, именуемая простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН). Эти изменения впервые были описаны в 1960 г. J.E. McNeal, морфологически охарактеризованы в 1986 г. J.E. McNeal и D.G. Bostwick и названы внутрипротоковой и дольковой дисплазией [21]. В 1987 г. D.G. Bostwick и M.K. Brawer предложили модель канцерогенеза в ПЖ, на которой показан переход от нормального эпителия через 3 ст. ПИН к карциноме [10]. Термин «ПИН» был предложен взамен термина «внутрипротоковая дисплазия», использовавшегося при первичном описании, по аналогии с уже принятым у морфологов термином «ЦИН» (CIN)

Резюме

Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени (ПИН в/с) является наиболее вероятным предшественником инвазивного рака предстательной железы. Естественное биологическое развитие ПИН в/с еще мало изучено. Выявление ПИН в/с при игольной биопсии — сильный фактор риска рака предстательной железы. Идентификация ПИН в/с при игольной биопсии диктует необходимость повторной биопсии. Не существует общепринятой тактики клинического ведения пациентов с ПИН в/с.

A.G. Antonov, V.V. Gordeev

HIGH-GRADE PROSTATIC INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AS A TISSUE MARKER IN DIAGNOSTIC OF PROSTATIC ADENOCARCINOMA

Far eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HPIN) is the most likely precursor of invasive prostate cancer. The natural biological behaviour of HPIN is yet poorly understood. The presence of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy is strongly predictive of carcinoma. The identification of prostatic intraepithelial neoplasia in needle.

— «цервикальная интраэпителиальная неоплазия» и был утвержден на многочисленных согласительных конференциях, в том числе на конференции, организованной Американским раковым обществом (ACS) и ВОЗ в 1995 г. [22]. В последующем было предложено подразделение

ПИН на две группы — низкой и высокой степени — взамен использовавшихся ранее трех степеней градации. К низкой степени относят слабую дисплазию, или ПИН-1, а к высокой степени (ПИН в/с) — умеренную и выраженную дисплазию, т.е. ПИН-2 и - 3 [9]. Предположение о ПИН в/с как предраковом поражении было высказано на основании частого сочетания ПИН в/с и РПЖ [21]. На предраковую природу ПИН в/с указывают данные морфологических, иммуногистохимических, молекулярных и генетических исследований.

ПИН представляет собой клеточную пролиферацию эпителии внутри простатических протоков и ацинусов. Формирование пролифератов сопровождается тканевой и клеточной атипией. Тканевая атипия проявляется нарастанием выраженности диспластических изменений эпителии желез и протоков в виде увеличения числа рядов клеток, нарушения стратификации и утрачивания клетками полярности. Цитологические изменения характеризуются появлением клеток различных размеров, увеличением размеров ядер и ядерным полиморфизмом, увеличением ядерно-цитоплазматического соотношения. С нарастанием атипии отмечается повышение плотности хроматина. Во всех случаях ПИН базальная мембрана остается интактной. При ПИН в/с происходит изменение формы и размеров ацинусов и протоков желез за счет массивных пролифератов, в которых появляются просветы с эпителиальными мостиками, характерно увеличение размеров и числа ядрышек, расположенных преимущественно эксцентрично, причем их размеры имеют тенденцию к увеличению с ростом выраженности дисплазии. В случаях выраженной дисплазии можно выявить нерегулярность базально-клеточного ряда, нередко строма теряет свою упорядоченность, нарушается формирование строго параллельного направления соединительно-тканых волокон. В ряде случаев можно выявить образование оптически пустых пространств между базальной мембраной и гладкомышечными клетками [9]. В зонах ПИН в/с возрастает плотность микрососудов, которая занимает промежуточное положение между таковой в доброкачественном эпителии и в опухоли [28]. ПИН в/с преимущественно встречается в периферической зоне ПЖ, при этом его распространение обычно носит мультифокальный характер, что соответствует особенностям зонального распространения РПЖ [24].

ПИН в/с ассоциируется с прогрессирующими аномалиями фенотипа и генотипа, которые занимают промежуточное положение между нормальным простатическим эпителием и имеющимся в раковых опухолях, что указывает на ухудшение клеточной дифференцировки и регуляторного контроля с развитием стадий простатического канцерогенеза [11]. ПИН в/с и РПЖ имеют схожие генетические повреждения. Например, частая потеря аллелей 8p 12-21, обычно обнаруживаемая в РПЖ, также была выявлена в микропрепарированной ПИН. Другим примером генетических изменений, найденных в карциноме, которые уже существуют в ПИН в/с, является потеря гетерозиготности в 6 и 8 хромосомах, уменьшение длины теломеров, увеличение 7, 8, 10 и 12 хромосом [30]. Путем анализа микропорядка ДНК идентифицировано более чем 400 генов, которые ненормально проявляются (экспрессируются) как в ПИН в/с, так и в инвазивной аденокарциноме ПЖ [13].

Как было отмечено ранее, предположение о предраковой природе ПИН в/с было высказано на основании частого сочетания ПИН и РПЖ. J.E. McNeal, D.G. Bostwick выявили очаги дисплазии при исследовании 82% предстательных желез больных с РПЖ и в 43% предстательных желез без злокачественных изменений. Дальнейшие исследования показали, что ПИН в/с сочетается с аденокарциномой в 60-100 % случаев, в то время как с доброкачественной гиперплазией простаты — примерно в 40% наблюдений [4, 10].

По данным аутопсийных исследований [26] установлено, что очаги ПИН впервые возникают на третьем десятилетии жизни, при этом большинство из них представлено ПИН низкой степени. ПИН в/с впервые выявлена в четвертой декаде жизни. Встречаемость, распространенность и степень ПИН увеличивается с возрастом пациента. Появление ПИН предшествует началу развития аденокарциномы на 5-10 лет [29]. Встречаемость ПИН в/с при выполнении биопсии ПЖ составляет от 2 до 33%, в зависимости от показаний к биопсии. Среди участников скрининговых программ она ниже, чем у пациентов, обратившихся к урологу по поводу симптомов нарушения мочеиспускания [12]. Исследованиями, проведенными в 90-х гг., установлено, что пациенты с ПИН в/с имеют повышенный риск выявления РПЖ при повторной пункционной биопсии [14, 19]. На основании этих данных ПИН в/с была расценена как наиболее специфичный и независимый тканевой маркер выявления РПЖ при повторных биопсиях.

Наиболее важным стало внедрение в практику расширенной (8, 12 и более точек), а не секстантной (6-точечной) биопсии ПЖ, при этом увеличилась вероятность идентификации сопутствующего РПЖ у мужчин с ПИН в/с. Некоторые эксперты сочли, что ПИН в/с является фактором риска РПЖ, только если первичная биопсия была секстантной и повторная биопсия в дальнейшем не показана пациентам, у которых ПИН в/с была выявлена при первичной расширенной биопсии [6, 16, 17]. Однако ряд дальнейших исследований показал, что высокая вероятность выявления РПЖ при повторной биопсии сохраняется, даже если первичная биопсия была выполнена по расширенной методике [3, 15]. Выявлен ряд факторов, увеличивающих риск выявления РПЖ, при повторной биопсии у пациентов с ПИН в/с. К ним относятся число биоптатов с ПИН в/с, процент ткани, содержащий ПИН в/с и сочетание ПИН в/с с атипической мелкоацинарной пролиферацией (ASAP) [3, 5, 7, 23, 27]. В некоторых исследованиях выявлено значение скорости роста ПСА у больных с ПИН в/с [20].

Ведение пациентов после обнаружения у них ПИН в/с в настоящее время по-прежнему остается спорным вопросом. В 90-х гг., эпоху широкого применения секстантной биопсии предстательной железы, общепринятым считалось выполнение повторной биопсии в сроки от 3 до 6 мес., а в дальнейшем ежегодно [8]. В настоящее время рекомендуется немедленное выполнение повторной биопсии предстательной железы в случае выявления ПИН в/с при первичной секстантной биопсии. Если ПИН в/с диагностирована при биопсии предстательной железы, выполненной по расширенной схеме, пациенту показано наблюдение с периодическим исследованием уровня ПСА, проведением пальцевого ректального ис-

следования и ТРУЗИ. Оптимальное время выполнения повторной биопсии ПЖ в этом случае дискутируется, рекомендуется ежегодное выполнение биопсии предстательной железы, даже если уровень ПСА остается стабильным [1, 12]. На сегодняшний день не существует такой схемы первичной биопсии предстательной железы, которая бы позволила не прибегать к повторной биопсии в случае выявления ПИН в/с [18]. К.А. Roehl и соавт. опубликовали результаты 6 повторных биопсий (n=2526), по данным которых выявляемость РПЖ составила 29; 17; 14; 11; 9 и 7% соответственно [25].

Приведенные сведения указывают на то, что ПИН в/с является важным маркером инвазивного рака ПЖ. Хотя имеются убедительные доказательства, что ПИН в/с является пренеопластическим поражением и агрессивное лечение не должно предприниматься при отсутствии диагноза аденокарциномы, выявление факторов риска и диагностики предраковых изменений в ПЖ позволит в ближайшее время поставить вопрос о первичной профилактике рака предстательной железы.

Л и т е р а т у р а

1. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. и др. // Мат-лы XI съезда урологов России. М., 2007. С. 97-98.
2. Велиев Е.И., Живов А.В., Плеханов А.Ю. и др. // Мат-лы XI съезда урологов России. М., 2007. С. 76-79.
3. Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Коско Д. и др. // Мат-лы I конгресса Российского общества онкоурологов. М., 2006. С. 30-31.
4. Мешков В.В. Клинические, лабораторные и морфологические особенности простатической интраэпителиальной неоплазии: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. М., 2001.
5. Пушкарь Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы. М.: МЕДпресс-информ, 2003.
6. Чисов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2005 году. М.: АНТИФ, 2006. 186 с.
7. Akhavan A., Keith J.D., Bastacky S.I. et al. // BJU Int. 2007. Vol. 99, № 4. P. 765-769.
8. Berner A., Skjorten F.J., Fossa S.D. // Eur. Urol. 1996. Vol. 30, № 2. P. 256-260.
9. Bostwick D.G. // Eur. Urol. 1996. Vol. 30, P. 145-152.
10. Bostwick D.G., Brawer M.K. // Cancer 1987. Vol. 59, P. 788-794.
11. Bostwick D.G., Liu L., Brawer M.K., Qian J. // Rev. Urol. 2004. Vol. 6, №4. P. 171-179.
12. Brawer M.K. // Rev. Urol. 2005. Vol. 9, P. 11-18.
13. Calvo A., Xiao N., Kang J. et al. // Cancer Res. 2002. Vol. 62, P. 5325-5335.
14. Davidson D., Bostwick D.G., Qian J. et al. // J. Urol. Oct., 1995. Vol. 154, № 4. P. 1295-1299.
15. Eskicorapci S.Y., Guliyev F., Islamoglu E. et al. // Int. Urol. Nephrol. 2007. Vol. 39, № 1. P. 189-195.
16. Gokden N., Roehl K.A., Catalona W.J., Humphrey P.A. // Urology. 2005. Vol. 65, № 3. P. 538-542.
17. Herawi M., Kahane H., Cavallo C. et al. // J. Urol. Jan., 2006. Vol. 175, № 1. P. 16-17.
18. Hidenrich A., Aus G., Abbou C.C. et al. Guedelines on Prostare Cancer. EAU 2007.
19. Keetch D.W., Humphrey P., Stahl D. et al. // J. Urol. Aug., 1995. Vol. 154, № 2. P. 347-51.
20. Loeb S., Roehl K.A., Yu X. et al. // Urology. 2007. Vol. 69, № 1. P. 108-112.
21. McNeal J.E., Bostwick D.G. // Hum. Pathol. 1986. Vol. 17, № 1. P. 64-71.
22. Montironi R., Bostwick D., Bonkhoff H. et al. // Cancer Jul., 1996. Vol. 78, № 2. P. 362-365.
23. Netto G.J., Epstein J.I. // Am. J. Surg. Pathol. 2006. Vol. 30, № 9. P. 1184-8.
24. Qian J., Wolan P., Bostwick D.G. // Hum. Pathol. Feb., 1997. Vol. 28, № 2. P. 143-148.
25. Roehl K.A., Antenor J.A., Catalona W.J. // J. Urol. Jun., 2002. Vol. 167, № 6. P. 2435-2439.
26. Sakr W.A., Grignon D.G., Crissman J.D., et al. // In Vivo. 1994. Vol. 8, P. 439-444.
27. Schlesinger C., Bostwick D.G., Iczkowski K.A. // Am. J. Surg. Pathol. 2005. Vol. 29, №9. P. 1201-1207.
28. Siegal J.A., Yu E., Brawer M.K. // Cancer. 1995. Vol. 75, P. 2545-2551.
29. Stamatou K., Alevizos A., Agapitos E., Sofras F. // Prostate. 2006. Vol. 66, № 12. P. 1319-1328.
30. Vukovic B., Park P.C., Al-Magharabi J. et al. // Oncogene. 2003. Vol. 22, P. 1978-1987.

