

Клинико-морфологическая картина рака предстательной железы

Шавкат Эрийгитович Исламов
Ильхом Зайнитдинович Нормакматов
Жайрона Иззатиллаевна Тохирова
Самаркандский государственный медицинский университет

Аннотация: В статье освещена клинико-морфологическая характеристика рака предстательной железы. Результаты проведенных исследований по изучению характера, патогенеза развития, диагностики свидетельствуют об увеличении числа так называемого «гормоно-резистентного» случаев рака простаты. Установлено, что морфологическая диагностика рака предстательной железы сложна, так как признаки злокачественности могут быть едва заметными, что повышает вероятность ложноотрицательного результата. При этом существует множество доброкачественных процессов, имитирующих злокачественную опухоль, что может привести к ошибочной диагностике.

Ключевые слова: рак предстательной железы, клиника, морфология, диагностика

Clinical and morphological picture of prostate cancer

Shavkat Eryigitovich Islamov
Ikhom Zainitdinovich Normakhmatov
Zhairona Izzatillaevna Tokhirova
Samarkand State Medical University

Abstract: The article discusses the clinical and morphological characteristics of prostate cancer. The results of studies conducted to study the nature and development of pathogenesis indicate an increase in the number of so-called “hormone-resistant” prostate cancer. It has been established that the morphological diagnosis of prostate cancer is complex, so signs of malignancy may be insignificant, which increases the likelihood of a false negative result. However, there are many benign processes that mimic a cancerous tumor, which can lead to misdiagnosis.

Keywords: prostate cancer, clinical picture, morphology, diagnosis

Актуальность. Рак предстательной железы остается наиболее частой солидной опухолью у американских и европейских мужчин. По

предварительным расчетам каждый год в США регистрируется около 250000 новых случаев данной патологии, и около 30000 мужчин умирают от этого заболевания [1,10].

С широким внедрением определения простатического специфического антигена значительно возросла частота диагностики локализованных и местнораспространенных стадий рака простаты. В странах Европы и США непальпируемые стадии рака простаты составляют 75% выявленных случаев. Приводятся результаты рандомизированных исследований по скринингу рака простаты в США и Европе (PLCO - the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial и the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer). На основе первых результатов исследований можно говорить о том, что скрининг, основанный на исследовании антигена, позволяет уменьшить смертность от рака простаты примерно на 20%, но приводит к риску выявления клинически незначимого образования. Отмечено, что необходим дифференцированный подход к вновь диагностированным случаям патологии, оценивающий индивидуальные риски больного [2,7].

Цель исследования - установить клинико-морфологическую характеристику рака предстательной железы.

Материал и методы исследования. В качестве объектов исследовались живые люди - пациенты с раком предстательной железы, находившиеся на стационарном лечении в Самаркандском областном филиале Республиканского Специализированного Научно-практического Медицинского Центра Онкологии и Радиологии (20), анализировались их медицинские документы (истории болезни), а также результаты клинико-лабораторных исследований, данные морфологических исследований. Учитывались результаты - катанестических, макроскопических, микроскопических (метод окраски микропрепаратов гематоксилином и эозином), морфометрических, статистических методов исследований.

Результаты исследования и их обсуждение. Клинические признаки. У большинства мужчин со случайно выявленной при трансуретральной резекции предстательной железы аденокарциномой (T1a) прогрессирование процесса не происходит в течение 10 лет и более. В этом случае для пожилых пациентов необходимо только динамическое наблюдение, а для более молодых мужчин с большей ожидаемой продолжительностью жизни можно выполнить игольную биопсию с целью исключения злокачественной опухоли в периферической зоне предстательной железы. Опухоли T1b более опасны. Их лечат так же, как опухоли, выявленные с помощью игольной биопсии, поскольку без лечения они в 20% случаев приводят к летальному исходу.

Локализованный рак предстательной железы протекает бессимптомно и обычно выявляется при ректальном пальцевом исследовании в виде узла или в случае повышения уровня PSA в сыворотке (простат-специфический антиген). Рак предстательной железы, как правило, возникает в периферической зоне вдали от уретры, поэтому нарушения мочеиспускания наблюдаются лишь на поздних стадиях.

Клинические проявления рака предстательной железы: затруднения в начале мочеиспускания или прерывание потока мочи, дизурия, учащенное мочеиспускание или гематурия. В настоящее время редко встречаются пациенты с жалобами на боли в пояснице, вызванные метастазами в позвоночник. Обнаружение остеобластных метастазов на обзорных рентгенограммах или при более чувствительном радиоизотопном сканировании костей позволяет диагностировать рак предстательной железы. Эти пациенты имеют однозначно неблагоприятный прогноз.

С помощью ректального пальцевого исследования можно обнаружить карциному на ранней стадии при локализации ее в заднем отделе (однако этот метод имеет низкие чувствительность и специфичность). Трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ) и другие методы визуализации выявляют характерные признаки рака предстательной железы, однако низкие чувствительность и специфичность этих методов также ограничивают использование их на практике. Для подтверждения диагноза обычно необходима трансректальная игольная биопсия предстательной железы.

Анализ PSA - самый важный тест при диагностике рака предстательной железы и оценки эффективности лечения [6]. PSA образуется в эпителиальных клетках предстательной железы и в норме секретируется в семенную жидкость. PSA представляет собой сериновую протеазу, главная задача которой состоит в поддержании спермы в жидком состоянии после эякуляции. В норме у мужчин концентрация PSA в плазме крови очень низкая. Повышение уровня PSA может быть вызвано как локализованной, так и распространенной злокачественной опухолью. В большинстве лабораторий пограничным значением считают уровень PSA, равный 4 нг/мл. Однако такой подход к определению уровня PSA не является точным, что может стать причиной промедления в диагностике рака предстательной железы.

PSA - специфический маркер для органа, но не для рака. Способствовать повышению PSA могут также такие факторы, как простатит, инфаркт, инструментальные исследования предстательной железы и семяизвержение. Более того, 20-40% пациентов с локализованной стадией рака предстательной железы имеют концентрацию PSA 4 нг/мл или ниже.

Столь детальное описание анализа PSA обусловлено повсеместным его проведением, а также сложностью и вероятностью ложной его интерпретации. Фактически анализ PSA представляет собой тест для выявления злокачественной опухоли. Следовательно, врачи должны обеспечивать возвращение результатов анализов из лаборатории, регистрацию значений PSA, отличающихся от нормы и вызов пациентов на консультацию при повышении уровня этого антигена. Большинство медицинских ошибок являются результатом недооценки уровня PSA и, следовательно, причиной задержки диагностики злокачественной опухоли.

Морфология. В - 70% случаев карцинома предстательной железы локализуется в ее периферической зоне (обычно в заднем отделе железы, что позволяет пропальпировать опухоль при ректальном пальцевом исследовании). Характерно, что на разрезе железы опухолевая ткань зернистая и плотная. Если опухоль располагается в толще ткани предстательной железы, то плохо визуализируется, но легче выявляется при пальпации. При местном распространении обычно поражаются перипростатическая ткань, семенные пузырьки и основание мочевого пузыря, что при запущенных формах заболевания может привести к обструкции уретры. Метастазы вначале распространяются по лимфатическим сосудам до уровня запирающих лимфатических узлов и достигают парааортальных лимфатических узлов. Гематогенная диссеминация происходит главным образом в кости, особенно кости осевого скелета, но в некоторых случаях наблюдается массивная диссеминация во внутренние органы (скорее исключение, чем правило). Метастазы в костях обычно являются остеобласты ми и в случае обнаружения у мужчин четко указывают на наличие рака предстательной железы. Чаще всего поражается поясничный отдел позвоночника, затем (в порядке убывания частоты) - проксимальная часть бедренной кости, кости таза, грудной отдел позвоночника и ребра.

Гистологически большинство опухолей предстательной железы представляют собой аденокарциному, которая характеризуется наличием четко очерченных, легко определяемых железистых структур [5]. Опухолевые железы обычно меньше по размеру и выстланы одним слоем кубических клеток или низкими цилиндрическими эпителиальными клетками. Опухолевые железы располагаются ближе друг к другу и, что характерно, лишены разветвлений или папиллярных инвагинаций. В опухолевых железах отсутствует наружный базальный слой, характерный для желез нормального органа. Цитоплазма опухолевых клеток варьирует от тускло-светлой, характерной для клеток неизмененных желез, до отчетливо амффильной. Ядра крупные и часто содержат одно или несколько больших ядрышек. Наблюдаются некоторые

различия в размере ядер и их форме, но в целом плеоморфизм не очень выражен. Фигуры митоза нехарактерны.

Для патолога диагностика рака предстательной железы представляет одну из самых больших трудностей. Проблема не только в недостаточном количестве ткани, получаемой во время игольной биопсии для гистологического исследования, но также в том, что часто в биопсийных образцах содержится лишь несколько опухолевых желез среди множества нормальных (рис. 1). Морфологическая диагностика рака предстательной железы также сложна, т.к. признаки злокачественности могут быть едва уловимыми, что повышает вероятность ложноотрицательного результата. Существует также множество доброкачественных процессов, имитирующих злокачественную опухоль, что тоже может привести к ошибочной диагностике. Несмотря на то, что есть несколько гистологических признаков, специфичных для рака предстательной железы, например перинеуральная инвазия, диагноз ставят при сочетании тканевых, клеточных и некоторых дополнительных признаков. Как отмечено ранее, главным отличительным признаком доброкачественности процесса в предстательной железе является наличие клеток базального слоя, в то время как их отсутствие свидетельствует о раке предстательной железы (рис. 1) [4]. Патологи используют эту особенность, применяя иммуногистологические маркеры для выявления клеток базального слоя. С помощью иммуногистохимического исследования можно определить уровень АМАСР, который повышается при раке предстательной железы. Большинство злокачественных опухолей предстательной железы дают положительную реакцию на АМАСР. Чувствительность этого метода варьирует от 82 до 100%. Использование данных маркеров с целью повышения точности диагностики рака предстательной железы имеет свои ограничения из-за возможности ложноположительных и ложноотрицательных результатов, поэтому необходимо также выполнить рутинное окрашивание гематоксилином и эозином.

В 80% случаев в ткани предстательной железы с карциномой также обнаруживают ПИН высокой степени. ПИН характеризуется наличием нормальных желез простаты, выстланных атипичными клетками с выраженными ядрышками. Цитологически ПИН и карцинома могут быть идентичными, но на тканевом уровне ПИН отличается более крупными разветвленными железами с папиллярными разрастаниями в отличие от инвазивного рака, при котором маленькие железы с ровными границами просвета расположены близко друг к другу. Железы ПИН выстланы прерывистым базальным слоем и неизменной базальной мембраной. ПИН и инвазивный рак имеют несколько общих признаков. Во-первых, они

локализируются преимущественно в периферической зоне. Если сравнить предстательную железу, пораженную и не пораженную злокачественной опухолью, то в предстательной железе с опухолью чаще обнаруживают ПИН. ПИН, как правило, располагается в непосредственной близости от злокачественной опухоли, а в некоторых случаях трансформируется в нее. Большинство молекулярных изменений, характерных для инвазивного рака, также присутствуют в ПИН, подтверждая факт, что ПИН является переходным звеном между неизмененной тканью и инвазивным раком. Однако до сих пор причина ПИН и как часто она трансформируется в рак неизвестны, поэтому термин «карцинома *in situ*» для ПИН не применим (в отличие от рака шейки матки).

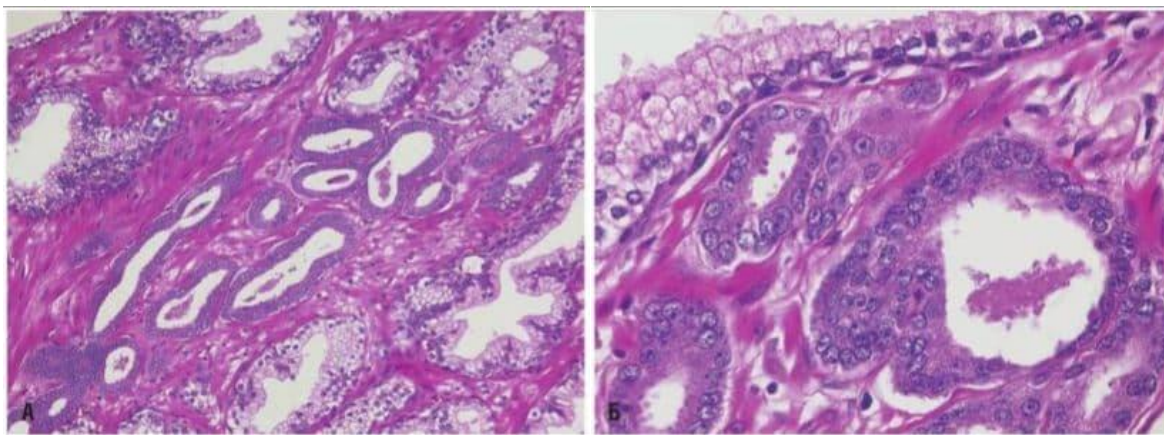


Рис. 1. (А) Аденокарцинома предстательной железы, характеризующаяся наличием маленьких опухолевых желез, расположенных группами между более крупными нормальными железами. (Б) При большом увеличении видно несколько маленьких опухолевых желез, для которых характерно наличие увеличенных ядер, выраженных ядрышек и темной цитоплазмы [вверху].

Повторные измерения уровня PSA очень важны для оценки эффективности терапии. Например, повышение уровня PSA после радикальной простатэктомии или лучевой терапии локализованного рака указывает на рецидив или диссеминацию опухолевых клеток. Выявление PSA с помощью иммуногистохимического исследования в образцах ткани предстательной железы также может помочь патологу установить наличие в ней метастатической опухоли [6].

Для лечения рака предстательной железы используют хирургический метод, лучевую и гормональную терапию. Ожидаемая продолжительность жизни более 90% пациентов, получающих такое лечение, составляет около 15 лет. В настоящее время наиболее распространенным методом лечения локализованного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия. Прогноз после нее зависит от стадии заболевания, состояния ткани на границе резекции и степени злокачественности по Глиссону. Альтернативный

способ лечения локализованного рака предстательной железы - дистанционная или внутритканевая лучевая терапия, которая заключается в помещении в ткань предстательной железы радиоактивных источников излучения (*брахитерапия*). Дистанционную лучевую терапию также используют для лечения локализованных опухолей, размер которых слишком мал для хирургического лечения.

Гормонотерапия у больных со стадией N0 не приводила к улучшению результатов хирургического лечения [8]. Гормонотерапия у больных местно-распространенными формами заболевания (T3) не снижала риск наличия опухолевых клеток по краю разреза [3,13].

Поскольку некоторые опухоли предстательной железы характеризуются относительно бессимптомным течением, может пройти около 10 лет, прежде чем можно будет оценить преимущества хирургического или лучевого лечения. В связи с этим большинству пожилых мужчин, мужчинам с выраженной сопутствующей патологией и даже некоторым молодым мужчинам с низким уровнем PSA и локальным высокодифференцированным раком предстательной железы может быть рекомендовано активное наблюдение.

Prayer-Galetti T. и соавт. провели проспективное рандомизированное исследование, включавшее 201 больного раком простаты стадии C, и выявили, что адъювантная гормонотерапия с использованием агониста гонадотропин-рилизинг-гормона гозерелина (золадекс) в дозе 3,6 мг подкожно, каждые 28 дней после радикальной простатэктомии достоверно увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с только хирургическим лечением у больных раком простаты из группы высокого риска [9,11,12].

Лечение распространенной метастатической карциномы предстательной железы основано на устранении влияния андрогенов посредством орхэктомии или приема синтетических агонистов рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона (LH). Длительный прием этих агонистов приводит к состоянию лекарственной кастрации. Однако, несмотря на то что антиандрогенная терапия приводит к ремиссии, опухоль в итоге становится резистентной к тестостерону, после чего быстро прогрессирует до летального исхода.

Заключение. Полученные результаты исследований свидетельствуют о том, что клиничко-морфологические критерии рака предстательной железы разработаны неполно. При этом отмечается увеличение числа случаев так называемого «гормоно-резистентного» рака простаты. При этом морфологическая диагностика рака предстательной железы сложна, так как признаки злокачественности могут быть едва заметными, что повышает вероятность ложноотрицательного результата. Существует также множество доброкачественных процессов, имитирующих злокачественную опухоль, что

тоже может привести к ошибочной диагностике. В последние годы рекомендуется использование иммуногистологических маркеров для выявления клеток базального слоя. С помощью иммуногистохимического исследования можно определить их уровень, который повышается при раке предстательной железы.

Использованная литература

1. Bhojani N., Salomon L., Capitanio U., et al. External validation of the updated Partin tables in a cohort of French and Italian men. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol.73 - P.347-52.

2. Derweesh I.H., Kupelian P.A. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. //Urol. Oncol. - 2004. - Jul-Aug; 22(4): - P. 300-6.

3. Eckersberger E., Finkelstein J., Sadri H., Margreiter M., Djavan B. et al Screening for Prostate Cancer: A Review of the ERSPC and PLCO Trials. //Reviews in Urology. - Vol. 11 № 3. - 2009. - P. 127-133

4. Eble J.N. et al.: Pathology and Genetics: Tumors of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumors. World Health Organization, Geneva, - 2004. - 299 p.

5. Epstein J.I., Netto G.J. Biopsy Interpretation of the Prostate. Philadelphia, JB Lippincott Williams & Wilkins, 2008. ISBN9781469887517- 440 p.

6. Gretzer M.B., Partin A.W. PSA markers in prostate cancer detection. //Urol. Clin. North. Am. - 30, 2003. - 30 (4): - P. 677-86. doi: 10.1016/s0094-0143(03)00057-0.

7. Islamov Sh.E. Subjectivity in defects in rendering medical aid // European science review, Vienna, 2018. - №11-12. - P. 95-97.

8. Messing E.M., Manola J., Sarosdy M. et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer //N.Engl.J.Med. - 1999. - V. 341, № 9.- P. 1781-1788.

9. Prayer-Galetti T., Zattoni F., Capizzi A. et al. Disease free survival in patients with pathological C stage prostate cancer at radical prostatectomy submitted to adjuvant hormonal treatment //Eur.Urol. - 2000. - V. 38. - Abstr. 504.

10. Van de Kwast T. et al Single Prostatic Cancer Foci on Prostate Biopsy.// Eur Urol supp 7. 2008. - P. 549-556.

11. Muinovna K. F., Abdufattoevna U. F. MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF PLACENTA OF WOMEN WITH HYPOTHYROIDISM //JOURNAL OF BIOMEDICINE AND PRACTICE. - 2022. - T. 7. - №. 5.

12. MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE PANCREAS IN EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM FM Khamidova, UF Abdufattoevna - The American Journal of Medical Sciences and ..., 2022

13. Blinova S. A., Oripov F. S., Khamidova F. M. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary malformations //Genes & Cells. - 2021. - T. 16. - №. 1. - C. 24-28.