

М.І. Серветник, Ю.О. Поспішіль

Перехідноклітинна карцинома передміхурової залози: особливості клініки, пато- та морфогенезу

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Ключові слова: перехідноклітинна карцинома, морфологічні особливості, передміхурова залоза.

Перехідноклітинна карцинома передміхурової залози – рідкісна пухлина епітеліального генезу, частота виникнення якої коливається в межах від одного до п'яти відсотків випадків від загальної кількості простатичних карцином у чоловіків віком від 45 до 90 років. Уротеліальні карциноми простати класифікують на первинні та вторинні залежно від локалізації вогнища ініціального росту. Головними морфологічними критеріями, необхідними для верифікації діагнозу перехідноклітинної карциноми передміхурової залози, є наявність особливої тканинної організації пухлинних комплексів у вигляді солідних формацій та анастомозуючих пластів, виражений клітинний і ядерний плеоморфізм, високий мітотичний індекс, тенденція до плоскоклітинної диференціації, наявність зон комедо-некрозу, апоптозу. Найважливішим прогностичним маркером пухлини є наявність інвазії клітин пухлини у строму передміхурової залози. На підставі рутинних гістологічних досліджень фрагментів тканини передміхурової залози 77-річного чоловіка з урахуванням зазначених діагностичних критеріїв верифіковано перехідноклітинну карциному простати.

Переходноклеточная карцинома предстательной железы: особенности клиники, пато- и морфогенеза

М.И. Серветник, Ю.А. Поспишил

Переходноклеточная карцинома предстательной железы – редкостная опухоль эпителиального генеза, частота возникновения которой колеблется в пределах от одного до пяти процентов случаев от общего количества карцином простаты у мужчин в возрасте от 45 до 90 лет. Уротелиальные карциномы простаты классифицируют на первичные и вторичные в зависимости от локализации очага инициального роста. Главными морфологическими критериями, необходимыми для верификации диагноза переходноклеточной карциномы, являются наличие особенной тканевой организации опухоли в виде солидных клеточных формаций и анастомозирующих между собой комплексов, выраженный клеточный и ядерный плеоморфизм, высокий митотический индекс, наличие тенденции к плоскоклеточной дифференциации, зон комедо-некротозов, апоптоза. Наиболее важным прогностическим маркером опухоли является наличие инвазии опухолевых клеток в строму предстательной железы. На основании рутинных гистологических исследований фрагментов ткани предстательной железы 77-летнего мужчины с учетом указанных диагностических критериев верифицировано переходноклеточную карциному простаты.

Ключевые слова: переходноклеточная карцинома, морфологические особенности, предстательная железа.

Патология. – 2012. – №3 (26). – С. 127–130

Prostate gland urothelial carcinoma: peculiarities of clinical course, patho- and morphogenesis

М.І. Серветник, Ю.О. Поспішіль

Urothelial carcinoma of the prostate gland is an uncommon epithelial malignant tumor the frequency of which ranges from 1 to 5% of all prostatic tumors in men aged from 45 till 90 years old. Urothelial carcinoma of the prostate has been classified into primary and secondary types according to the place of initial tumor's growth. Main morphological criteria necessary for verification of urothelial carcinoma are the following: special tumor's tissue organization in a form of large solid tumor cell and anastomosing complexes, pronounced cellular and nuclear pleomorphism, high mitotic index, tendency to planocellular differentiation, development of comedonecrosis zones and apoptosis. The most important prognostic and predictive tumor marker is the presence of tumor cells invasion into prostatic stroma. According to the results of routine histological investigation of the prostate gland tissue of 77-years old patient with disorders of urination and according to previously discussed diagnostic criteria prostate urothelial carcinoma has been verified.

Key words: urothelial carcinoma, morphological peculiarities, prostate gland.

Pathologia. 2012; №3 (26): 127–130

Перехідноклітинна карцинома (ПКЛК) передміхурової залози (ПЗ) – достатньо рідкісна пухлина епітеліального генезу, що може розвиватись у даній локалізації. Частота виникнення ПКЛК простати коливається в межах від одного до п'яти відсотків випадків (за іншими даними, від 0,7 до 2,8%) від загальної кількості простатичних карцином у дорослих [4,6]. Вік пацієнтів з ПКЛК простати дещо вищий, ніж хворих на уротеліальну карциному сечового міхура та коливається в межах від 45 до 90 років [4,6]. Незважаючи на достатньо невелику кількість спостережень, клінічне значення цього виду раку є вкрай важливим, оскільки біологічна

поведінка та перебіг первинної уротеліальної карциноми простати відрізняється від симптоматики типової аденокарциноми. Ретельний аналіз даних сучасної фахової літератури щодо уротеліальних простатичних карцином, особливостей їх клінічного перебігу та морфологічних змін у ПЗ, а також детальне ретроспективне вивчення власних випадків ПКЛК.

ПКЛК ПЗ відповідно до локалізації вогнища ініціального росту класифікують на первинні та вторинні [4,6]. Первинна уротеліальна простатична карцинома у переважній більшості випадків розвивається з уротелію уретри (простатичної частини) та перехідного епітелію

проксимальних відділів протоків ПЗ. Вважається, що процес морфогенезу первинної ПКЛК проходить стадії гіперплазії та дисплазії, що відбуваються, найвірогідніше, у резервних уротеліальних клітинах [6].

Вторинна ПКЛК, як правило, поступово уражує залозу внаслідок інвазивного поширення пухлини із сечового міхура [4,6]. Приблизно у 45% пацієнтів з перехідноклітинною карциномою сечового міхура визначається поширення пухлини у ПЗ, що кваліфікується, зазвичай, як вторинний перехідноклітинний рак простати [3,6,7]. При комбінації з карциномою *in situ* простатичної частини уретри, очевидно, має місце локальна трансформація пухлини з інтраепітеліальної в інвазивну з наступним її прямим інфільтративним поширенням з зони уретри в тканину ПЗ, що підтверджується частішою локалізацією ПКЛК у центральних ділянках простати порівняно з частотою ураження периферійно розташованих протоків та ацинарних відділів. У випадках локалізації карциноми у сечовому міхурі шляхи інвазії уротеліальної карциноми у простату можуть бути наступними: по-перше, «педжетоїдне» розповсюдження пухлини зі сторони слизової оболонки в простатичну уретру, протоки передміхурової залози та ацинарні відділи; по-друге, шляхом прямої трансмуральної інвазії через стінку сечового міхура у тканину простати [4]. Інколи ПКЛК простати розповсюджується інтраепітеліально, досягаючи ейякуляторних сім'яних міхурців та, навіть, просвіту простатичної уретри.

Оскільки типовою локалізацією первинної ПКЛК простати є проксимальні протоки ПЗ, то, відповідно, провідними клінічними симптомами цієї пухлини є, в першу чергу, обструкція сечопуску та гематурія [6]. Стосовно рівня сироваткового простат-специфічного антигену (ПСА) при уротеліальній карциномі простати дані фахової літератури є достатньо обмеженими. Лише невелика кількість дослідників вказують на те, що рівень ПСА при ПКЛК може зростати за відсутності класичної простатичної аденогенної карциноми [1,5,6].

У частини хворих можуть проявлятися ознаки та симптоми ураження інших внутрішніх органів внаслідок дисемінації пухлинного процесу [6,7]. Найчастіше метастази локалізуються у регіональних лімфатичних вузлах і кістково-суглобовій системі. Кісткові метастази, як правило, остеолітичні [6,7]. У 40% випадків у передміхуровій залозі, видаленій з приводу уротеліальної карциноми сечового міхура, ідентифікується аденокарцинома простати [1,6].

Найчастіше ПКЛК діагностується під час трансуретральної резекції, рідше – при дослідженні біопсій ПЗ [5,6]. У всіх підозрілих випадках повинна бути виключена можливість вторинної інвазії уротеліальної пухлини в тканину простати з первинно локалізованої пухлини у сечовому міхурі; з цієї метою необхідно проводити рандомізовані біопсії сечового міхура [2,6,10]. Крім цього, хворим, консервативно лікованим з приводу раку сечового міхура, рекомендовано проводити біопсії простатичної частини уретри та субуретральних зон ПЗ з метою визначення стадії пухлинного процесу та

діагностики ймовірного поширення перехідноклітинної карциноми у ПЗ.

У зв'язку з тим, що ПКЛК є гормонально резистентною, її гістологічна верифікація є вкрай важливою для вибору тактики лікування та визначення майбутнього прогнозу. У переважній більшості спостережень первина ПКЛК є високо диференційованою пухлиною, яку часто діагностують у комбінації з *carcinoma-in-situ* [5,6,7]. Компонент «*in-situ*» проявляється типовими морфологічними змінами, характерними для уротеліальної карциноми будь-якої іншої локалізації, зокрема вираженим ядерним поліморфізмом, високим мітотичним індексом і наявністю апоптотичних тілець. Крім цього, для ПКЛК характерними є педжетоїдне поширення клітин вздовж базальної мембрани протокових та ацинарних структур, а також проникнення окремих пухлинних клітин або їх комплексів у збережений залозистий секреторний епітелій та епітелій базального пласту простатичних залоз. При масивному поширенні уротеліальна карцинома захоплює та заповнює протокові структури, що часто супроводжується виникненням центрально розташованих зон некрозу у пухлинних комплексах, або так званих, комедо-некротів. Активна інвазія пухлини у фіброзно-м'язову строму простати супроводжується потужною десмопластичною реакцією з наступною агрегацією пухлинних клітин у вигляді невеликих неправильної форми «гнізд», трабекул, а також повною дисконкомплексацією з розташуванням поодиноких клітин пухлини серед волокнистих структур. У таких випадках часто спостерігається плоско- та залозисто-клітинна диференціація пухлинних клітин, їх інвазія у просвіти кровоносних і лімфатичних судин [4,6]. У кількох випадках описано папілярний варіант уротеліальної карциноми простатичних проток [6].

При прямій інвазії низькодиференційованої уротеліальної карциноми сечового міхура у простату нерідко буває важко відрізнити її від низькодиференційованої аденогенної карциноми ПЗ. Критеріями диференційної діагностики можуть служити більш виражений клітинний і ядерний плеоморфізм ПКЛК, вищий мітотичний індекс у порівнянні з аденокарциномою, наявність яскраво еозинофільної цитоплазми у пухлинних клітинах, тенденція до плоскоклітинної диференціації. Крім цього, для ПКЛК характерна організація клітин у вигляді «гнізд», на відміну від тяжів і кріброзних структур, типових для залозистих карцином [4,6].

З метою остаточного підтвердження перехідноклітинного генезу пухлини слід використовувати імуногістохімічне дослідження: ПКЛК є ПСА-негативними та негативними до експресії простатичної кислоти фосфатази, позитивними у реакціях ідентифікації канцерембріонального антигену [4,5,6]. Пухлинні клітини експресують антигени цитокератинових філаментів СК7 та СК20, високомолекулярних цитокератинів та p63 у 50% спостережень [5,6]. Уротеліальні карциноми можуть давати позитивні результати реакцій з антитілами до тромбомодуліну й уроплакїну [4,6].

Як для первинних, так і вторинних ПКЛК єдиним найважливішим прогностичним параметром є наявність інвазії пухлини у строму передміхурової залози. В одній із серій досліджень доведено 100% виживання пацієнтів з не-інвазивною уротеліальною карциномою, лікованою оперативним шляхом радикальної цистпростатектомії [6,9]. У випадках, що супроводжуються інвазивним поширенням пухлини у простатичну строму, прогноз виживання пацієнтів є негативним [6,9]. В іншій серії досліджень доведено п'ятирічне виживання лише у 45% з 19 пацієнтів з ПКЛК [6,9]. За даними Goebbels та співавторів, середній період виживання у хворих з уротеліальними карциномами складає в середньому 28,8 місяців (від 1 до 93 місяців) [9].

Пропонуємо до розгляду власний випадок ПКЛК. 77-річний чоловік звернувся в урологічне відділення Львівської обласної клінічної лікарні зі скаргами на дизуричні явища та гематурію, що турбували його протягом останніх трьох місяців. При ультразвукографічному дослідженні в зоні стінки сечового міхура справа, ближче до шийки, ідентифіковано тканинний утвір неправильної форми, розмірами 4,0x3,2 см, пов'язаний з ПЗ. З приводу цього проведено трансуретральну резекцію простати, резектовані фрагменти передміхурової залози надіслано для гістологічного дослідження. При патологоанатомічному дослідженні використовувались рутинні методики фарбування гематоксиліном та еозином. У досліджуваних препаратах виявлено наступні морфологічні зміни: в частині фрагментів ПЗ верифіковано ознаки порушення залозисто-стромальних співвідношень з формуванням нодулярної аденоматозної гіперплазії, фокально базально-клітинною проліферацією, вогнищевими лімфоцитарними інфільтратами, переважно фокальними, а подекуди дифузними. В інших ділянках серед фіброзно-м'язової стромі виявлено значні комплекси атипових уротеліальних клітин з вираженими ознаками клітинного поліморфізму, збільшеними гіперхромними ядрами, що містили одне або два еозинофільні ядерця та дрібнодисперсний хроматин (рис. 1). Цитоплазма пухлинних клітин еозинофільна, в окремих з них вакуолізована. Мітотична активність помірна: визначено

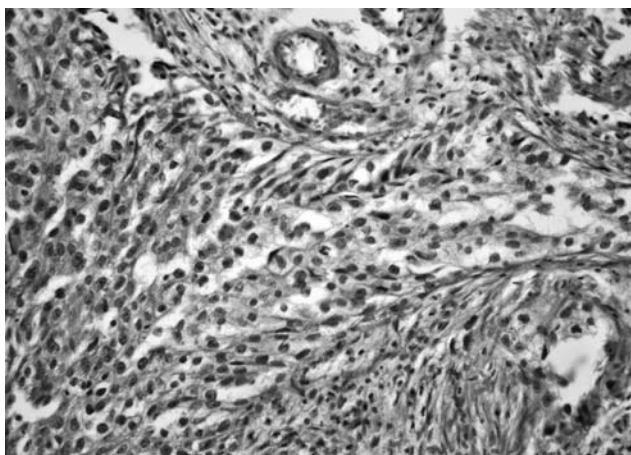


Рис. 1. Комплекс пухлинних уротеліальних клітин з ознаками плеоморфізму, гіперхромією ядер, фігурами мітозу, еозинофільними ядерцями. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36. x 400.

3–4 патологічні мітози в полі зору при збільшенні x400. У центральних частинах деяких комплексів ідентифіковано дрібні фокуси коагуляційного некрозу (рис. 2), в інших спостерігали прояви апоптозу з формуванням апоптотичних тілець. У довоколишній десмопластично зміненій стромі локалізувались фокальні запальні клітинні інфільтрати, в яких домінували еозинофільні лейкоцити. В окремих зонах пухлинні комплекси анастомозували між собою, утворюючи достатньо великі солідні формації пухлинних уротеліальних клітин. Проте вогнищево визначалась дисконкомплексія неопластичних клітин з їх наступним інвазивним поширенням в оточуючу десмопластично змінену строму (рис. 3), що можна вважати прогностично несприятливим морфологічним маркером [6,9].

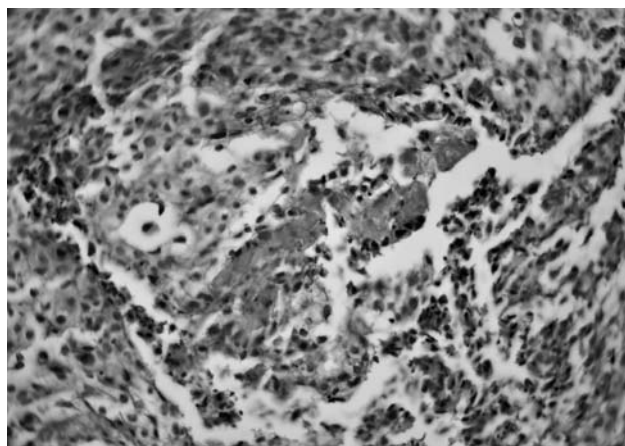


Рис. 2. Фокус коагуляційного некрозу (комедо-некроз) центральної частині пухлинного комплексу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36. x 400.

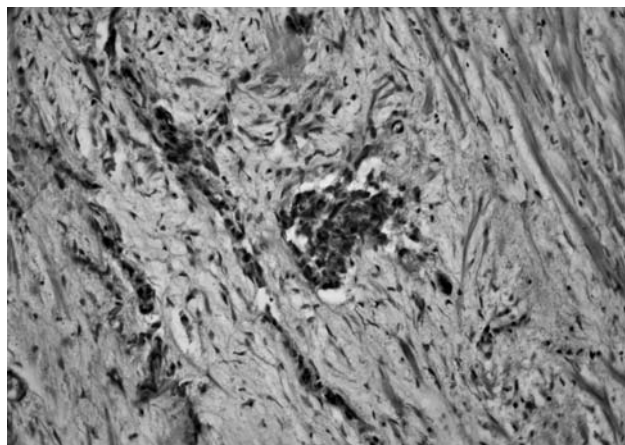


Рис. 3. Дисконкомплексія пухлинних уротеліальних клітин з наступною інвазією та формуванням невеликих груп у десмопластично зміненій стромі. Забарвлення гематоксиліном та еозином. 36. x 400.

Висновки

Враховуючи всі зазначені морфологічні зміни, виявлені в ході гістологічного дослідження, зокрема розташування комплексів атипових уротеліальних клітин у вигляді анастомозуючих між собою формацій, особливості клітинного атипізму, притаманного перехідноклітинним карциномам, наявність зон комедо-

некрозу, фокусів апоптозу, вогнищевої дисконкомплексції з інвазією пухлинних клітин у довколишню строму, а також відсутність даних про проведення післяопераційної рандомізованої біопсії сечового міхура та будь-якої анамнестичної інформації про злоякісну перехідноклітинну пухлину сечового міхура, виставлено діагноз первинної уротеліальної карциноми передміхурової залози низького ступеня диференціювання.

Список літератури

1. Adenocarcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer / Montie J.E., Wood D.P.Jr., Pontes J.E. [et al.] // *Cancer*. – 1989. – Vol. 63. – P. 381–385.
2. American Joint Committee on Cancer (AJCC) [Greene L.F., Page D.L., Fleming D. et al.]. – [6th Edition]. – *Cancer Staging Manual*. – Springer-Verlag: New York, 2002. – 267 p.
3. Carcinoma in situ and tumor multifocality predict the risk of prostatic urethral involvement at radical cystectomy in men with transitional cell carcinoma of the bladder / Nixon R.G., Chang S.S., Laffleur B.J. [et al.] // *J. Urology*. – 2002. – Vol. 167. – P. 502–505.
4. *Christopher D.M. Fletcher. Diagnostic Histopathology of Tumors* / Christopher D.M. Fletcher. – Edinburgh, Hong Kong, London, Madrid, Melbourne, New York, Tokyo: Churchill, Livingstone. – 1995. – 689 p. – (Diagnostic Histopathology of Tumors: Vol.1).
5. *Oliai B.R. A clinicopathologic analysis of urothelial carcinomas diagnosed on prostate needle biopsy* / Oliai B.R., Kahane H., Epstein J.I. // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25. – P. 794–801.
6. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs* / [John N. Eble, Guido Sauter, Jonathan I. Epstein et al.]. – World Health Organization Classification of Tumours. – 2004. – 353 p.
7. Primary transitional cell carcinoma of prostate: case with lymph node metastasis eradicated by neoadjuvant methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (M-VAC) therapy / Takashi M., Sakata T., Nagai T. [et al.] // *Urology*. – 1990. – Vol. 36. – P. 96–98.
8. Transitional cell carcinoma of the prostate in cystoprostatectomy specimens removed for bladder cancer / Wood D.P.Jr., Montie J.E., Pontes J.E. [et al.] // *J. Urology*. – 1989. – Vol. 141. – P. 346–349.
9. Transitional cell carcinoma of the prostate: clinicopathologic study of 50 cases / Chevillat J.C., Dundore P.A., Bostwick D.G. [et al.] // *Cancer*. – 1998. – Vol. 82. – P. 703–707.
10. *Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28)* / [Young R.H., Srigley J.R., Amin M.B. et al.]. – [3rd Edition]. – AFIP: Washington, DC, 2000. – 326 p.

Відомості про авторів:

Серветник М.І., к. мед. н., доцент каф. патологічної анатомії та судової медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Поспішіль Ю.О., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії та судової медицини ЛНМУ ім. Данила Галицького.

Надійшла в редакцію 25.09.2012 р.