

# Гистологические особенности рака предстательной железы

**Е.А. Прилепская, М.В. Ковылина, А.В. Говоров, А.О. Васильев, А.В. Садченко, Д.Ю. Пушкарь**  
Кафедра урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, Россия, Москва

## Сведения об авторах:

Прилепская Е.А. - ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: prilepskaya@mail.ru; 8-916-360-21-61

Prilepskaya E. A. - assistant of the Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: prilepskaya@mail.ru; 8-916-360-21-61

Ковылина М.В. - к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: dr.kovylina@gmail.com; 8-965-271-21-08

Kovylina Marta Vladimirovna - PhD, assistant of the Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: dr.kovylina@gmail.com; 8-965-271-21-08

Говоров А.В. - к.м.н., доцент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: dr.govorov@gmail.com; 8-916-671-74-69

Govorov A.V. - PhD, associate Professor, Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: dr.govorov@gmail.com; 8-916-671-74-69

Васильев А.О. - к.м.н., ассистент кафедры урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: alexvasilyev@me.com; 8-910-424-08-47

Vasilyev A.O. - PhD, assistant of Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: alexvasilyev@me.com; 8-910-424-08-47

Садченко А.В. - к.м.н., врач-уролог консультативно-диагностического центра ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого; e-mail: doc.sadchenko@yandex.ru; 8-916-777-75-56

Sadchenko A.V. - PhD, urologist consultative-diagnostic center Hospital named after S.I. Spasokukotsky; e-mail: doc.sadchenko@yandex.ru; 8-916-777-75-56

Пушкарь Д.Ю. - д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; e-mail: pushkardm@mail.ru; 8-903-130-32-50

Pushkar D.Y. - Dr.Sc., Professor, Head Department of Urology Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov; e-mail: pushkardm@mail.ru; 8-903-130-32-50

**В** настоящее время золотым стандартом диагностики рака предстательной железы (РПЖ) является гистологическая оценка биоптатов, полученных при трансректальной тонкоигольной мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ) под контролем ультразвукового исследования [1,2,3]. Биоптаты ПЖ являются одним из самых сложных материалов для гистологической оценки. Морфологическая идентификация минимального фокуса аденокарциномы представляет значительную сложность в связи с необходимостью дифференциальной диагностики микрофокуса аденокарциномы с большим количеством доброкачественных состояний.

В настоящее время широко распространена биопсия из 10-14 точек [4,5]. В ряде случаев при наличии в анамнезе пациента простатической интраэпителиальной неоплазии или атипической мелкоацинарной пролиферации выполняется сатурационная биопсия ПЖ. Несмотря на то, что накоплен немалый опыт выполнения биопсии ПЖ в некоторых учреждениях биоптаты из левой и правой долей погружаются в два, отдельно маркированных, контейнера. Соответственно, при работе с гистологическим материалом в лаборатории биоптаты из одной доли помещаются в один блок и, таким образом, на микропрепарате оказывается несколько (от 3 и больше) фрагментов ткани ПЖ. Множество

столбиков в одной кассете приводит к неравномерной заливке парафином биопсийного столбика и может вызвать потерю значительного количества материала для гистологического исследования и к большому количеству артефактов. Европейской и Американской ассоциациями патологов рекомендовано размещение на микропрепарате не более одного столбика ткани. Это не только позволяет сохранить длину биоптата и свести к минимуму количество артефактов, но и помогает спланировать постановку игл при брахи- и (или) криотерапии, решить вопрос об объеме предстоящей операции или спланировать ход повторных биопсий с прицельным забором большего количества фрагментов [6-10].

Следующим этапом работы с биопсийным материалом является макроскопическое описание столбиков тканей с последующим формированием патологоанатомического заключения. В мире приняты следующие диагнозы для оценки биоптатов ПЖ [6,7]:

1. Аденокарцинома предстательной железы;
2. Фокус, подозрительный в отношении аденокарциномы предстательной железы (атипическая мелкоацинарная пролиферация);
3. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени;
4. Нет данных за злокачественное образование.

В большинстве случаев злокачественные новообразования ПЖ пред-

ставляют собой ацинарную аденокарциному. При формировании патологоанатомического заключения описывается длина каждого биоптата и процент протяженности опухоли в каждом из биоптатов; степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона; общее количество биоптатов с аденокарциномой; локализация опухоли, согласно схеме, предоставленной урологами; наличие опухоли в перипростатической жировой ткани; наличие перинеуральной инвазии.

Протяженность опухолевой ткани в биоптатах подсчитывается в процентах. Расчет заключается в делении общей протяженности пораженной ткани биоптата на общую длину биоптата за исключением длины перипростатической ткани.

В биоптат ПЖ может попасть перипростатическая ткань и ткань семенных пузырьков, что позволяет патологу диагностировать экстрапростатическую инвазию и инвазию в семенные пузырьки.

Степень дифференцировки аденокарциномы ПЖ производится согласно шкале Глисона. Основным принципом данной шкалы является просмотр биоптатов под малым увеличением (объективы 4x-10x) с преимущественной оценкой тканевой атипичности [11-15]. За редким исключением РПЖ имеет неоднородную структуру [12,13,16,17]. Поэтому для того, чтобы подсчитать показатель Глисона при исследовании ткани ПЖ после биопсии суммируют две наибо-

лее высоких градации, с указанием их процентного соотношения. Полученное число баллов служит важным прогностическим критерием, позволяющим предположить более быстрое прогрессирование заболевания, метастазирование и снижение выживаемости.

Классификация Глисона остается стандартным подходом в гистологической градации аденокарциномы предстательной железы. Изменения, внесенные в классификацию Глисона в 2004 году, так же учтены и в классификации 2016 года. Существенным дополнением классификации 2016 года явилась рекомендация указывать процент 4 балла в случае суммы баллов 7, а так же введены так называемые прогностические группы.

В 2014 году, международное общество уропатологов (ISUP) модифицировало классификацию Глисона. Основные выводы следующие:

- решетчатые (крибриформные) структуры должны быть отнесены к баллу 4;
- железы с гломеруляциями должны быть отнесены к баллу 4;
- оценка муцинозной аденокарциномы ПЖ должна быть основана на ее основном характере роста.

В прошлом в некоторых случаях крибриформная аденокарцинома была оценена как балл 3, в соответствии с классификацией ВОЗ 2004 года редкие решетчатые железы могли быть оценены как балл 3. Однако последние данные показали, что крибриформная аденокарцинома является независимым фактором прогноза биохимического рецидива после радикальной простатэктомии (РПЭ), метастазирования после РПЭ и раковоспецифической выживаемости [18-20]. Поэтому все крибриформные структуры принято относить к 4 баллу. Еще одним изменением в классификации ВОЗ 2004 года является то, что плохо сформированные железы относятся к баллу 4. В настоящее время балл 4 включает: решетчатые железы, сливающие железы, плохо сформированные железы, железы с гломеруляциями. В рекомендациях 2016 года требуется указывать процент балла 4 при сумме баллов 7 в патологических ответах биопсии ПЖ и

в патологических заключениях после РПЭ, в рекомендациях ВОЗ 2004 года, патологические заключения, указывающие балл 4/5, не часто встречались в клинической практике. Указание процента 4 балла может иметь решающее значение в планировании дальнейшего лечения. Так, например, некоторым пациентам с суммой баллов 3+4=7, при низком проценте 4 балла, может быть предложено активное наблюдение. Множество данных, позволяет предположить, что указание процента аденокарциномы таких высоких грейдов как 4 и 5, является важным прогностическим показателем. Однако, метод, который необходимо использовать для определения процентного соотношения, не уточняется.

Недавно был разработан перечень прогностических групп. На конгрессе международного общества уропатологов в 2014 году состоялся консенсус с участием широкого круга патологов и клиницистов, на котором была предложен новый взгляд на использование шкалы Глисона, подразумевающий создание прогностических групп от 1 до 5 на основании суммы баллов градации Глисона и прогноза для пациента:

Группа 1: Сумма баллов, согласно градации Глисона 3+3=6;

Группа 2: Сумма баллов, согласно градации Глисона 3+4=7;

Группа 3: Сумма баллов, согласно градации Глисона 4+3=7;

Группа 4: Сумма баллов, согласно градации Глисона 4+4=8, 3+5=8, 5+3=8;

Группа 5: Сумма баллов, согласно градации Глисона 9-10.

Есть несколько оснований для создания групп: сумма баллов 2 и 5 не используется или используется крайне редко, баллы шкалы Глисона были сформированы достаточно давно с использованием других механизмов, определяющих факторы прогноза. Кроме того, группа 1 обозначает для клинициста и пациента, что сумма баллов 6 является минимально возможной из 6 групп, а не указывает на некую среднюю сумму баллов от 1 до 10. Данное положение является критическим и информирует все заинтересованные стороны, о том, что аденокарцинома

ПЖ балл 1 имеет благоприятный прогноз. Таким образом, пациенты из группы 1 с учетом клинических данных (уровень ПСА сыворотки крови, клиническая стадия заболевания, количество опухоли в ткани всех биоптатов ткани ПЖ) могут быть кандидатами на активное наблюдение. Прогностическая значимость пяти групп была подтверждена в крупном исследовании с участием множества институтов. Было исследовано более 20 000 случаев РПЭ, более 16 000 случаев тонкоигольных биопсий ПЖ и более 5000 биопсий с последующей лучевой терапией [21]. Интересно так же, что существуют геномные корреляции в поддержку формирования данной групповой оценки прогноза заболевания [22]. В связи с чем, согласно рекомендациям ВОЗ 2016 г., прогностический балл в патологоанатомическом ответе необходимо указывать наряду с общепринятой градацией по шкале Глисона с учетом ее изменений в 2014 году.

## Выводы

1. При выявлении атипичической мелкоацинарной пролиферации рекомендовано выполнение повторной биопсии.

2. Сумма баллов по системе градации Глисона 2-4 всегда является заниженной и некорректной. Под этим диагнозом может скрываться аденокарцинома с суммой баллов 6 или аденоз (атипичическая аденоматозная гиперплазия). Сумма баллов 5, практически всегда является заниженной и будет выше после радикальной простатэктомии.

3. При нескольких позитивных биоптатах, содержащих различные степени дифференцировки по системе градации Глисона, суммируются две наиболее высокие градации.

4. Средняя длина столбика ПЖ на микропрепарате должна составлять не менее 1 см.

5. Частота диагностики атипичической мелкоацинарной пролиферации не должна превышать 5%.

6. Рекомендовано выполнять забор биопсийных столбиков согласно карте биопсии ПЖ, когда каждый биопсийный столбик погружается с

отдельный маркированный контейнер.

7. Рекомендовано размещать на одном микропрепарате не более одного столбика ткани.

8. В патологоанатомическом ответе необходимо указывать прогностический балл наряду с общепринятой градацией по шкале Гли-

сона с учетом ее изменений в 2014 году. ■

Работа выполнена при поддержке РФФ, соглашение № 14-15-01120.

**Ключевые слова:** трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем, рак предстательной железы, аденокарцинома, предраковые состояния, гистология, шкала Глисона.

**Key words:** transrectal multifocal biopsy of the prostate under ultrasound, prostate cancer, adenocarcinoma, precancerous condition, histology, Gleason score.

#### Резюме:

«Золотым» стандартом диагностики рака предстательной железы (РПЖ) является трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем. Общее количество столбиков ткани, полученных при пункционной биопсии, зависит от клинической картины и наличия подозрительных участков при ультразвуковом исследовании или магнитно-резонансной томографии. Наиболее часто РПЖ представлен аденокарциномой. В редких случаях могут быть диагностированы первичный переходноклеточный рак и мезенхимальные опухоли. По мнению большинства авторов к предраковым состояниям принято относить мультифокальную простатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени и атипичскую мелкоацинарную пролиферацию. Проведенные исследования показывают, что простатическая интраэпителиальная неоплазия предшествует РПЖ в течение как минимум 5 лет. Наличие атипичской мелкоацинарной пролиферации в ткани полученных биоптатов свидетельствует о высокой вероятности РПЖ при первичной биопсии. Морфологическая верификация рака предстательной железы производится согласно гистологической классификации Глисона, путем суммирования двух наиболее высоких градаций с указанием их процентного соотношения. Современная шкала Глисона предлагает несколько вариантов гистологической оценки аденокарциномы - от зрелых ацинарных до недифференцированных солидных структур. Суммарный показатель шкалы Глисона оценивается по шкале от 2 до 10 и считается важным прогностическим признаком. Чем больше утрачена дифференцировка тканей, тем хуже прогноз у данного конкретного больного.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Summary:

#### Histological features of prostate cancer

E.A. Prilepskaya, M.V. Kovylnina, A.V. Govorov, A.O. Vasilyev, A.V. Sadchenko, D.Y. Pushkar

The "gold" standard of diagnosis of prostate cancer is a transrectal multifocal prostate biopsy under ultrasound. The total number of columns of tissue obtained by needle biopsy, depending on the clinical picture and the presence of suspicious areas on ultrasound or magnetic resonance imaging. The most commonly represented prostatic adenocarcinoma cancer. In rare cases it can be diagnosed primary transitional cell cancer and mesenchymal tumors. According to most authors to a precancerous condition usually referred multifocal prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation. Studies have shown that prostatic intraepithelial neoplasia precedes prostate cancer for at least 5 years. The presence of atypical small acinar proliferation in tissue biopsy samples obtained shows that with high probability at first biopsy of the prostate cancer was missed. Morphological verification of prostate cancer is made according to the Gleason histological classification, by adding the two highest grades, with their percentages. Modern Gleason score offers several options for histological evaluation of adenocarcinoma - from mature acinar to undifferentiated solid structures. Total index Gleason score is evaluated on a scale from 2 to 10 and is considered an important prognostic sign. The more lost tissue differentiation, the worse the prognosis for this particular patient.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА

- Rogatsch H, Moser P, Volgger H. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2000; 31(9):1102-1107.
- Delahunt B, Nacey JN. Broadsheet number 45: thin core biopsy of prostate. *Pathol* 1998; 30:247-256.
- Ohori M, Kattan M, Scardino PT. Radical Prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17(3):349-359.
- Srigley JR, Jones B, Kapusta L. The effect of specimen submission protocols on the detection rate of histologic abnormalities in sextant prostate biopsies (abstract). *Mod Pathol* 2001; 14:123.
- Lane RB, Lane CG, Mangold KA. Needle biopsy of prostate. What constitutes adequate histologic sampling? *Arch Pathol Lab Med* 1998; 122:833-835.
- Murthy WM, Ramsey J, Soloway MS. A better nuclear fixative for diagnostic bladder and prostate biopsies. *J Urol Pathol* 1993; 1:79-87.
- Boccon-Gibod L, van der Kwast TH, Montironi R, Boccon-Gibod L, Bono A. Handling and reporting of prostate biopsies. *Eur Urol* 2004; 46(2):177-181.
- Reyes AJ, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol* 1998; 109:416-422.
- Kao J, Upton M, Zhang P, Rosen S. Individual prostate biopsy core (Bc) embedding facilitates maximal tissue representation. *J Urol* 2002; 168(2):496-499.
- Brat DJ, Wills ML, Lecksel KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed less extensive sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol* 1999; 23:257-262.
- Humphrey PA. Prostate pathology. Chicago. 2007. 556 p.
- Coard KS, Freeman VL. Gleason grading of prostate cancer: level of concordance between pathologists at the University Hospital of the West Indies. *Am J Clin Pathol* 2004; 122:373-376.
- Gleason DF. Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol* 1992; 23:273-279.
- Cangiano TG, Litwin MS, Naitoh J, Dorey F, deKernion JB. Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1999; 162(3 Pt 1):655-658.
- Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am* 2001; 28(3):567-594.
- Humphrey PA. Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. *Mod Pathol* 2004; 17:292-306.
- Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974; 111(1):59-64.
- Kir G, Sarbay BC, Gümüş E, Topal CS. The association of the cribriform pattern with outcome for prostatic adenocarcinomas. *Pathol Res Pract* 2014; 210(10):640-644. doi: 10.1016/j.prp.2014.06.002
- Dong F, Yang P, Wang C, Wu S, Xiao Y, McDougal WS, et al. Architectural heterogeneity and cribriform pattern predict adverse clinical outcome for Gleason grade 4 prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2013; 37(12):1855-1861. doi: 10.1097/PAS.0b013e3182a02169.
- Kweldam CE, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol* 2015; 28(3):457-464. doi: 10.1038/modpathol.2014.116.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, et al. A contemporary prostate cancer grading system: a validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; 69(3):428-435. doi: 10.1016/j.eururo.2015.06.046
- Rubin MA, Girelli G, Demicheli F. Genomic correlates of the newly proposed grading prognostic groups for prostate cancer. *Eur Urol* 2016; 69(4):557-560. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.040.