

ДИНАМИКА ПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ

УДК 616.65—092—035

Поступила 26.01.2011 г.



Е.Н. Горбунова, аспирант кафедры урологии;
Д.А. Давыдова, к.м.н., ассистент кафедры патологической анатомии;
В.Н. Крупин, д.м.н., зав. кафедрой урологии;
А.А. Артифексова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород

Цель исследования — оценить динамику патологических процессов в предстательной железе и предложить тактику ведения пациентов с различными патологическими процессами на фоне доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ).

Материалы и методы. 53 пациентам после гистологически подтвержденных простатических интраэпителиальных неоплазий (ПИН) 1-й и 2-й степени и ДГПЖ проводились повторные операции, из них 23 изначально выполнена биопсия простаты по поводу подозрения на рак, 30 — чреспузырная аденомэктомия и трансуретральная резекция.

Заключение. Облигатным предраком простаты являются ПИН 2-й степени. Неоплазии 1-й степени подозрительны на озлокачествление при повышении уровня простатспецифического антигена. Хроническое воспаление (простатит) и фиброз простаты тяжелой степени также могут рассматриваться как предраковые процессы. Предложена тактика ведения пациентов на основе анализа гистологических изменений при первичных и повторных операциях.

Ключевые слова: простатическая интраэпителиальная неоплазия, рак простаты, простатит, фиброз.

English

The dynamics of pathological processes in patients with prostatic diseases, case management

E.N. Gorbunova, Postgraduate, the Department of Urology;
D.A. Davydova, PhD, Tutor, the Department of Pathological Anatomy;
V.N. Krupin, D.Med.Sc., Head of the Department of Urology;
A.A. Artifexova, D.Med.Sc., Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

The aim of the study is to assess the dynamics of pathological processes in prostate and suggest the management of patients with various pathological processes against the background of benign prostatic hyperplasia (BPH).

Materials and methods. 53 patients after histologically confirmed prostatic intraepithelial neoplasias (PIN) of the 1st and the 2nd degree and BPH were reoperated, 23 of them were initially taken prostate biopsy due to cancer suspected, and 30 patients were performed diavesical adenomectomy and transurethral resection.

Conclusion. Obligate prostate precancer is PIN of the 2nd degree. 1st degree neoplasias are malignization suspected in case of the increase of prostate-specific antigen level. Chronic inflammation (prostatitis) and severe prostatic fibrosis can also be considered as precancer processes. There was suggested patients management based on the analysis of histological changes in original surgeries and reoperations.

Key words: prostatic intraepithelial neoplasia, prostate carcinoma, prostatitis, fibrosis.

В настоящее время прирост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) достигает в среднем 3% за год [1]. Непосредственным предраком простаты являются простатические интраэпителиальные неоплазии (ПИН), а достоверным методом подтверждения

диагноза — биопсия простаты. Указание в гистологическом заключении на ПИН должно являться показанием к ребиопсии простаты, причем на ПИН 2-й степени (ПИН2) — независимо от уровня простатспецифического антигена (ПСА) [2]. Наличие ПИН 1-й степени (ПИН1)

Для контактов: Горбунова Екатерина Николаевна, тел. моб. +7 903-608-40-65; e-mail: iarwen@rambler.ru.

само по себе не является фактором риска рака простаты, за исключением случаев сочетания с повышенным уровнем ПСА [3, 4]. В постбиопсийном материале обнаруживаются также простатит и фиброз. По данным исследований с использованием гистологической верификации простатита, хроническое воспаление — значительный фактор риска РПЖ [5]. На фоне фиброза стромы нередко выявляется пролиферативная воспалительная атрофия (ПВА), которая может переходить в ПИН и, соответственно, рак простаты [6, 7].

Цель исследования — оценить динамику патологических процессов в предстательной железе и предложить тактику ведения пациентов с различными патологическими процессами на фоне доброкачественной гиперплазии простаты.

Материалы и методы. Повторные операции после гистологически подтвержденных ПИН1, ПИН2 и доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) выполнялись 53 пациентам. 23 пациентам (1-я группа) изначально выполнена биопсия простаты по поводу подозрения на рак в связи с повышением уровня ПСА либо с изменениями при пальцевом ректальном исследовании (ПРИ); гипозоногенных зон, подозрительных на рак, при трансректальном ультразвуковом исследовании (ТРУЗИ) у данных больных не выявлено. Остальным 30 пациентам (2-я группа) изначально выполнялись чреспузырная аденомэктомия (4 случая) и трансуретральная резекция простаты — ТУРП (26 случаев), а повторно они обращались в связи с ухудшением мочеиспускания либо направлялись урологом в связи с повышением уровня ПСА в сыворотке крови. Окраску препаратов выполняли по стандартной методике гематоксилином и эозином.

При обнаружении ПИН1 и ПИН2 использовали классификацию D.G. Bostwick и M.K. Brawer [8]. Распределение простатита по степени выраженности (морфологическое описание, плотность типичных воспалительных клеток, кл./мм²) выполнено на основе классифика-

ции the North American Chronic Prostatitis Collaborative Research Network и the International Prostatitis Collaborative Network: 1) легкая степень — единичные воспалительные клетки, разделенные отчетливыми промежуточными зонами (<100 кл./мм²); 2) умеренная степень — сливающиеся поля воспалительных клеток без тканевой деструкции и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формации (100—500 кл./мм²); 3) выраженная степень — сливающиеся поля воспалительных клеток с тканевой деструкцией и/или лимфоидной узелковой/фолликулярной формацией (>500 кл./мм²); если в одной локализации присутствовала более чем одна степень воспаления, то выбиралась доминирующая и более тяжелая [9].

В настоящее время не существует общепринятой классификации фиброза, в том числе фиброза ткани предстательной железы. При развитии склеротических процессов их степень определяли следующим образом: 1) легкий фиброз (увеличение толщины стромальных перегородок до 1,5—2,0 мм в 2—4 полях зрения из 10); 2) умеренный фиброз (толщина стромальных перегородок увеличена до 1,5 мм более чем в 4 полях зрения либо резкое утолщение — более 2,5 мм в единичных (1—2) полях зрения); 3) выраженный фиброз (стромальные перегородки до 2,5 мм и более в 7—10 полях зрения) [10].

Статистическая обработка данных выполнялась в программе Microsoft Excel, использованы методы расчета средней величины, доверительного интервала средней величины, расчета доли (процента); критический уровень значимости $p=0,05$.

В 1-й группе средний промежуток между операциями составил 6,65 мес, во 2-й группе повторные операции выполнялись спустя более продолжительное время, показания к ним определялись без учета предшествующей гистологии (табл. 1). В 1-й группе объем простаты при обеих операциях практически одинаков, во 2-й группе при повторной операции он оказался ниже, однако разница статистически не значима. Средний уровень ПСА сыворотки крови в 1-й группе составил около 10 нг/мл при обеих операциях, в обоих случаях отмечалось достоверное отклонение от нормы (<4 нг/мл) в большую сторону. Во 2-й группе уровень ПСА1ср статистически значимых отклонений от нормы не имел, а ПСА2ср был достоверно выше нормы. Средняя ПСА-плотность в 1-й группе при обеих операциях оказалась достоверно выше нормы (0,15 нг/мл·см³), статистически значимых различий значений не выявлено. Во 2-й группе средняя ПСА-плотность 1 была в пределах нормы, а при повторной операции ее уже превышала, хотя статистически незначимо.

Результаты и обсуждение. В 1-й группе (подозрение на рак, биопсия) — рак установлен в 57% повторных операций (n=13); во 2-й группе (без подозрения на

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с повторными операциями

Характеристики	1-я группа	2-я группа
Число пациентов	23	30
Возраст 1*, лет	67,83	68,30
Возраст 2, лет	68,35	70,53
Интервал между операциями, мес	6,65±3,05	29,6±7,42
ПСА1ср, нг/мл	10,70±3,83	4,23±1,35
ПСА2ср, нг/мл	9,33±3,38	8,41±4,18
ПСА-плотность ср 1, нг/мл·см ³	0,286±0,132	0,085±0,036
ПСА-плотность ср 2, нг/мл·см ³	0,238±0,116	0,300±0,164
Объем простаты 1 ср, см ³	50,98±12,96	54,78±9,46
Объем простаты 2 ср, см ³	51,11±13,39	36,78±11,21
Характер операции 1	Биопсия — 23	ТУРП — 26, аденомэктомия — 4
Характер операции 2	Биопсия — 10, ТУРП — 9, аденомэктомия — 4	Биопсия — 6, ТУРП — 23, аденомэктомия — 1

* — 1 — показатель при 1-й операции, 2 — показатель при повторной операции.

рак) — в 37% повторов (n=11). После первично выявленной ПИН2 в 1-й группе обнаружен рак в 90% случаев (у 9 человек из 10, у 5 — в сочетании с ПИН2); а во 2-й — в 100% (у 2 из 2). По другим данным, определение аденокарциномы при ребиопсии варьирует от 23 до 79% [11]. По мнению W. Horninger с соавт. [2], ПИН2 является показанием к ребиопсии независимо от уровня ПСА. После первично выявленной ПИН1 рак обнаружен в 33,33% в 1-й группе (у 1 из 3), а во 2-й группе — ни в одном случае из двух. По мнению M. Perachino с соавт. и G. Raviv с соавт. [3, 4], пациенты с ПИН1 и высоким уровнем ПСА должны подвергаться повторным биопсиям, A.R. Zlotta с соавт. [12] считают, что пациенты без дополнительных факторов риска должны быть под наблюдением. При отсутствии дисплазии в первичных препаратах рак установлен в 30% случаев повторных операций (у 3 из 10) в 1-й группе и в 34,62% (у 9 из 26) — во 2-й.

Как правило, ДГПЖ сочеталась не только с ПИН, но и с простатитом и фиброзом разной степени выраженности (табл. 2).

Необходимо отметить, что в 1-й группе в подгруппах ПИН1 и без дисплазии число выявлений рака практически одинаково (около 30%); а во 2-й группе изначально ПИН1 сочеталась с легким простатитом и в последующем онкологии не выявлено: в 50% случаев не установлено изменений, кроме аденоматозных, и в 50% обнаружен выраженный фиброз.

Интересна трансформация подгрупп без дисплазии (в 1-й группе — 10 случаев, во 2-й — 26) в зависимости от наличия в ткани простаты сопутствующего простатита и фиброза.

После выраженного простатита в 1-й группе у 100% пациентов (n=2) выявлена ПИН2 в сочетании с выраженным простатитом и у одного из них (50%) — с выраженным фиброзом, а во 2-й группе — у 100% выявлен РПЖ (n=1) (учитываем факт более длительного интервала между операциями в этой группе). После умеренного простатита в 1-й группе в 100% случаев (n=2) выявлен только умеренный простатит, однако во 2-й группе после умеренного простатита (n=7) при повторах в 28,57% (n=2) выявлена ПИН2 с умеренным простатитом и фиброзом, в 28,57% (n=2) выявлен рак, а также умеренный

Т а б л и ц а 2

Гистологические результаты первой и повторной операции, абс. число/%

Факторы риска РПЖ*	Гистология 1**	Гистология 2***	
1-я группа (n=23) — первичная биопсия			
ПИН2, 10 человек/43,48%	ПИН2+ВП, 2/20	Р+ПИН2 (вкл1+ВП), 2/100	
	ПИН2+ВП+ВФ, 1/10	Р, 1/100	
	ПИН2+УП, 2/20	УФ, 1/50	
		Р, 1/50	
	ПИН2+УП+ВФ, 1/10	Р+ПИН2, 1/100	
	ПИН2+УП+УФ, 1/10	Р+ПИН2+ВП, 1/100	
	ПИН2+БИ, 3/30	Р (вкл +ПИН2), 3/100	
ПИН1, 3 человека/13,04%	ПИН1+ БИ, 2/66,67	БИ, 1/50	
		Р, 1/50	
Без дисплазии, 10 человек/43,48%	ПИН1+УП+УФ, 1/33,33	ПИН1+ПИН2+ВП+ВФ, 1/100	
	ВП, 1/10	ПИН2+ВП, 1/100	
	ВП+УФ, 1/10	ПИН2+ВП+ВФ, 1/100	
	УП, 2/20	УП, 2/100	
	ЛП, 1/10	ЛП, 1/100	
	ВФ, 2/20	Р+ВФ, 2/100	
	БИ, 3/30	Р, 1/33,33	
		ПИН2+ВФ, 1/33,33	
		ПИН1+ЛП, 1/33,33	
2-я группа (n=30) — первичная операция			
ПИН2, 2 человека/6,67%	ПИН2 +БИ, 1/50	Р, 1/100	
	ПИН2+ПИН1+ВП, 1/50	Р+ПИН2+ВП, 1/100	
ПИН1, 2 человека/6,67%	ПИН1+ЛП, 2/100	БИ, 1/50	
		ВФ, 1/50	
Без дисплазии, 26 человек/86,67%	ВП, 1/3,85	Р, 1/100	
		ПИН2+УП+УФ (вкл 1+ПИН1), 2/28,57	
	УП, 7/26,92	УП+ВФ, 1/14,29	
		УП+УФ, 1/14,29	
		БИ, 1/14,29	
		Р (вкл 1 Р+ПИН2), 2/28,57	
		ЛП, 8/30,77	ЛП, 5/62,5
	ЛП+ЛФ, 1/3,85	Р, 1/12,5	
		ВФ, 1/12,5	
		УФ, 1/12,5	
		УФ, 1/100	
		УФ, 1/3,85	ПИН2+ВФ, 1/100
		БИ, 8/30,77	Р (вкл 1 Р+ВФ), 5/62,5
	ВФ, 1/12,5		
	УФ, 2/25		

Здесь: ВП — выраженный простатит, УП — умеренный простатит, ЛП — легкий простатит; ВФ — выраженный фиброз, УФ — умеренный фиброз, ЛФ — легкий фиброз; Р — рак, БИ — без сопутствующих изменений. * — в 1-й графе указан процент от общего числа пациентов в группе; ** — во 2-й графе — процент от данной подгруппы в графе 1; *** — в 3-й графе — процент от подгруппы в графе 2.

простатит в сочетании с выраженным (n=1) или умеренным (n=1) фиброзом и полное отсутствие изменений, кроме аденоматозных (n=1) — по 14, 29%. При легком

простатите в 1-й группе впоследствии дополнительные изменения отсутствовали (n=1); во 2-й группе легкий простатит выявлен у 8 пациентов, из них впоследствии у 12,5% (n=1) обнаружен РПЖ, у 12,5% (n=1) — выраженный фиброз и у 12,5% (n=1) — умеренный фиброз; в 62,5% случаев (n=5) определялся только легкий простатит.

В 1-й группе после выраженного фиброза в 100% случаев (n=2) впоследствии выявлен РПЖ, во 2-й группе случаи выраженного фиброза отсутствовали. По G.T. MacLennan с соавт. [12], в повторных биопсиях за период 5 лет у пациентов с хроническим воспалением диагностировано 29 случаев рака из 144 (20%). Причем из них у 6 (20,69%) в первичной биопсии было только хроническое воспаление, у 15 (51,72%) — ПВА (т.е. фиброз), у 7 (24,14%) — ПИН и хроническое воспаление, у 1 (3,45%) — атипичная мелкоацинарная пролиферация (АМАП) и хроническое воспаление.

В 1-й группе имелось 30% пациентов (n=3) без дисплазии в изначальной биопсии, не имеющих ни фиброза, ни простатита (подгруппа БИ — без изменений); впоследствии у 33,33% из них (n=1) выявлен рак, у 33,33% (n=1) — ПИН2 и у 33,33% (n=1) — ПИН1 (учитываем факт первоначального поиска рака у этих пациентов). Аналогичные случаи во 2-й группе встретились в 30,77% случаев (n=8) от общего количества пациентов без дисплазии: из них обнаружен рак простаты у 62,5% пациентов (n=5), выраженный фиброз — у 12,5% (n=1) и умеренный фиброз — у 25% (n=2).

Проведен дополнительный анализ пациентов подгруппы БИ 2-й группы (в связи с большей частотой рака): средний интервал между операциями у них составил 35,88 мес (по сравнению с общим средним значением для этой группы — 29,6 мес). Также в случаях выявления рака простаты (62,5%, n=5) ПСА1ср был 5,38 нг/мл, и при второй операции он возрос до 16,08 нг/мл; в 37,5% случаев (n=3), где онкологических изменений при повторе не установлено, изначальный ПСАср составлял 1,87 нг/мл, повторный — 1,43 нг/мл.

По G.T. MacLennan с соавт. [13], в повторных биопсиях за период 5 лет из 33 пациентов без изначального воспаления аденокарцинома встретилась у 2 (6%), причём один человек при первичной биопсии имел ПИН2, а второй — АМАП.

На основании оценки двух групп пациентов, перенесших повторные операции с разным интервалом времени и по разным показаниям (подозрение на рак/отсутствие подозрения) разработана тактика ведения больных после биопсий и стандартных операций, не связанных с подозрением на рак (рис. 1, 2).

1. ПИН2 фактически является облигатным предраком, независимо от интервала между операциями, и даже при отсутствии подозрения на рак при первичной операции при получении гистологического заключения о ПИН2 требуется обязательная повторная биопсия не более чем через 6 мес для ранней своевременной диагностики РПЖ.

2. При получении ПИН1 в ходе первичной биопсии (дооперационно был подозреваем рак) также необходима повторная операция в ближайшее время, так как вероятность обнаружения рака порядка 30%. При получении ПИН1 в гистологическом заключении в том случае, когда дооперационно подозрения на рак не было, вероятность выявления его при повторной операции низка, требуется стандартное наблюдение за пациентом.

3. При отсутствии дисплазии в препаратах, как в случае подозрения на рак, так и вне подозрений, выявляемость его при повторной операции одинакова, требуется динамическое наблюдение за пациентом:

а) выраженный простатит впоследствии через малый интервал времени сочетается с ПИН2, а через большой временной интервал уже высока вероятность рака простаты;

б) при умеренном простатите через короткий интервал времени дополнительных изменений не наблюдается, а при увеличении интервала между вмешательствами на фоне текущего умеренного простатита увеличивается вероятность онкогенеза, таким обра-

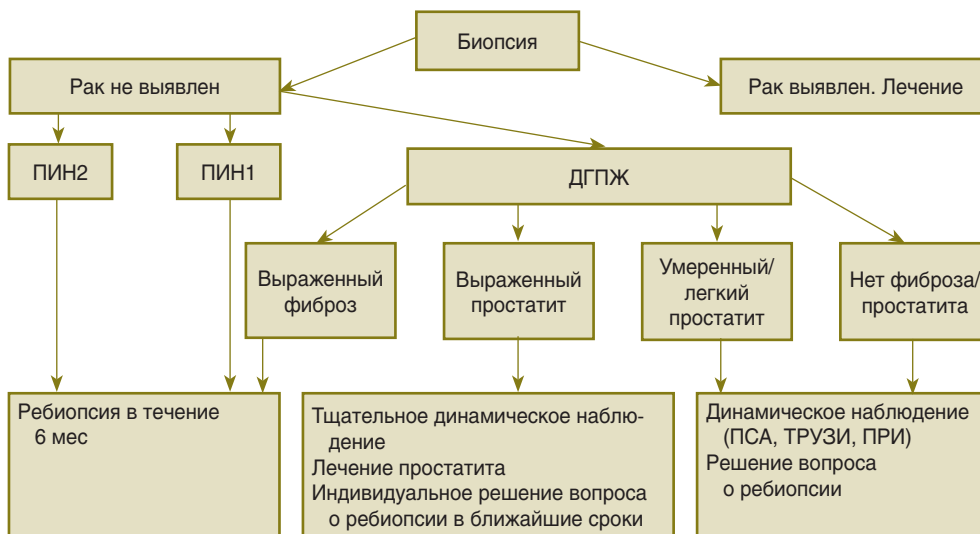


Рис. 1. Тактика первичной биопсии при отсутствии верификации рака простаты



Рис. 2. Тактика ведения пациента в зависимости от послеоперационного гистологического заключения (дооперационно подозрение на рак отсутствует)

зом, при выявленном умеренном простатите и тем более выраженном простатите необходимы тщательный контроль уролога, лечение воспаления, своевременное обследование;

в) после легкого простатита при повторной биопсии простаты через короткий интервал времени дополнительных изменений не происходит, через большой интервал времени легкий простатит трансформируется в фиброз разной степени выраженности и незначительно повышает вероятность развития рака простаты;

г) выраженный фиброз при первичной биопсии, связанной с дооперационным подозрением на рак, является показанием к ребиопсии в ближайшее время, так как вероятность выявления рака очень велика;

д) на фоне умеренного фиброза спустя длительное время развиваются диспластические процессы.

4. Если нет изменений (кроме аденоматозных) при биопсии, связанной с подозрением на рак, это не исключает онкопроцесса, и ребиопсия остается необходимой либо нужен тщательный контроль уролога за изменениями уровня ПСА со временем. Если кроме аденомы нет находок при операции вне подозрения на рак при нормальном уровне ПСА, вероятность выявления рака при повторной операции через большой отрезок времени также низка, однако при превышении нормальных значений ПСА при первичной операции необходим в дальнейшем тщательный контроль уролога и, возможно, повторная биопсия при обнаруженных изменениях, подозрительных на рак.

Заключение. Анализ группы пациентов с патологическими процессами в предстательной железе подтверждает, что ПИН2 — облигатный предрак. Чем тяжелее воспаление или фиброз предстательной железы, тем вероятнее выявление ПИН2 или рака в последую-

щем гистологическом исследовании. После выраженного воспаления чаще обнаруживается ПИН2, после фиброза — рак простаты.

Литература

1. Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments. *Eur J Urol* 1996; 29 (suppl. 2): 3—9.
2. Horninger W., Volgger H., Rogatsch H., Strohmeyer D., Steiner H., Hobisch A., Klocker H., Bartsch G. Predictive value of total and percent free prostate specific antigen in high grade prostatic intraepithelial neoplasia lesions: results of the Tyrol Prostate Specific Antigen Screening Project. *J Urol* 2001 Apr; 165(4): 1143—1145.
3. Perachino M., di Ciolo L., Barbetti V., Ardoino S., Vitali A., Intorini C., Vigliercio G., Puppo P. Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels. *Eur Urol* 1997; 32(2): 155—159.
4. Raviv G., Zlotta A.R., Janssen T., Descamps F., Vane-gas J.P., Verhest A., Schulman C.C. Do prostate specific antigen and prostate specific antigen density enhance the detection of prostate carcinoma after initial diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia without concurrent carcinoma? *Cancer* 1996 May; 77(10): 2103—2108.
5. Palapattu G.S., Sutcliffe S., Bastian P.J., Platz E.A., De Marzo A.M., Isaacs W.B., Nelson W.G. Prostate carcinogenesis and inflammation: emerging insights. *Carcinogenesis* 2005 Jul; 26(7): 1170—1181.
6. Putzi M.J., De Marzo A.M. Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology* 2000 Nov; 56(5): 828—832.
7. Bostwick D.G., Brawer M.K. Prostatic intraepithelial neo-

- plasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* (Philad.) 1987; 59: 588—794.
8. *Nickel J.C., True L.D., Krieger J.N., Berger R.E., Boag A.H., Young I.D.* Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001 Jun; 87(9): 797—805.
 9. *Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н.* Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. *Соврем технол мед* 2011, 1: 79—83.
 10. *Bostwick D.G., Liu L., Brawer M.K., Qian J.* High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Rev Urol* 2004; 6(4): 171—179.
 11. *Zlotta A.R., Schulman C.C.* Clinical evolution of prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1999; 35(5—6): 498—503.
 12. *MacLennan G.T., Eisenberg R., Fleshman R.L., Taylor J.M., Fu P., Resnick M.I., Gupta S.* The influence of chronic inflammation in prostatic carcinogenesis: a 5-year followup study. *J Urol* 2006 Sep; 176(3): 1012—1016.