

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ,  
КЛАССИФИКАЦИЯ И ГРАДАЦИЯ  
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Минск БГМУ 2018

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ

# ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И ГРАДАЦИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Учебно-методическое пособие



Минск БГМУ 2018

УДК 616.65-006.6-091(075.8)  
ББК 56.9я73  
П20

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве учебно-методического пособия 20.12.2017 г., протокол № 4

А в т о р ы: канд. мед. наук, доц. Т. А. Летковская; канд. мед. наук, доц. В. А. Захарова; д-р мед. наук, проф. Е. Д. Черствый; канд. мед. наук, доц. М. И. Ивановская

Р е ц е н з е н т ы: канд. мед. наук, доц. каф. хирургии с курсом патологической анатомии Белорусской медицинской академии последипломного образования Ю. И. Рогов; канд. мед. наук, доц., зав. отделением общей патологии № 1 Городского клинического патологоанатомического бюро г. Минска О. А. Юдина

**Патологическая** анатомия, классификация и градация рака предстательной железы : учебно-методическое пособие / Т. А. Летковская [и др.]. – Минск : БГМУ, 2018. – 36 с.

ISBN 978-985-567-947-0.

Изложены основополагающие сведения по патологической анатомии, классификации и градации рака предстательной железы. Кроме того, приведены краткие сведения о критериях кастрационной резистентности данного заболевания и механизмах ее развития.

Предназначено для студентов 3-6-го курсов всех факультетов, врачей-интернов, клинических ординаторов.

УДК 616.65-006.6-091(075.8)  
ББК 56.9я73

ISBN 978-985-567-947-0

© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2018

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

**Общее время занятий:** 4 ч.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире. За последние 10 лет был отмечен существенный рост заболеваемости, а смертность от карциномы предстательной железы (ПЖ) занимает второе место в России, странах Европы и Америки, уступая только раку легких. В структуре онкозаболеваемости мужчин Республики Беларусь в 2013 г. РПЖ вышел на первое место и до сих пор остается там. Он составляет около 20 % всех опухолей у мужчин. По некоторым прогнозам, количество новых выявленных случаев РПЖ в мире к 2030 г. составит 1,7 миллионов.

Совершенствование методов диагностики и лечения РПЖ оказало огромное влияние на исход опухолевого процесса. Однако до настоящего времени в нашей стране, как и в России, остаются высокими показатели доли диссеминированных форм среди впервые выявленных случаев и смертности от данного заболевания. Если в Европе и Северной Америке среди впервые выявленных случаев доля пациентов с метастазами составляет 5 %, то в Беларуси такой показатель равен 40 %. В связи с распространенностью процесса значительно меньшему количеству пациентов удается провести радикальное лечение, что в последующем приводит к инвалидизации и снижению качества жизни. Несмотря на наличие достаточно эффективных методов хирургического и консервативного лечения данного заболевания, далеко не всегда оно оказывается успешным, особенно при позднем выявлении опухоли. Следует отметить, что даже у пациентов I–II стадии после применения локальных методов лечения в 25–50 % случаев развивается рецидив РПЖ, причем возникает он преимущественно в первые 36 месяцев. Следовательно, в настоящее время в нашей республике большое количество впервые выявленных пациентов с РПЖ рано или поздно испытывают необходимость в системной гормональной терапии со 100%-ной вероятностью развития резистентности к ней. В русскоязычной литературе практически отсутствуют сведения о современной классификации, градации и морфологических проявлениях РПЖ, а также мало информации о механизмах формирования гормональной резистентности при андроген-депривации. Таким образом, углубленное изучение студентами, субординаторами и врачами-интернами данной темы необходимо для повышения уровня их компетенции в вопросах морфологической диагностики и градации РПЖ, понимания механизмов формирования кастрационной резистентности, а также для формирования представлений о прогнозе данного заболевания в зависимости от морфологических проявлений и TNM-стадии процесса.

**Цель занятия:** усовершенствовать знания о классификации, градации, морфологических признаках РПЖ.

**Задачи занятия:**

1. Изучить современную морфологическую классификацию РПЖ.
2. Изучить современную классификацию РПЖ по системе TNM.
3. Изучить морфологические особенности аденокарциномы ПЖ.
4. Изучить основные иммуногистохимические (ИГХ) маркеры, используемые для верификации диагноза РПЖ.
5. Ознакомиться с морфологическими проявлениями особых вариантов ацинарной аденокарциномы ПЖ.
6. Ознакомиться с морфологическими проявлениями неацинарных видов РПЖ.
7. Ознакомиться с морфологическими проявлениями нейроэндокринных (НЭ) опухолей ПЖ.
8. Изучить систему градации РПЖ по Gleason и по прогностическим группам, выделенным Международной ассоциацией уропатологов.
9. Научиться определять в гистологическом материале паттерны гистоархитектоники и признаки цитологической атипии при РПЖ.
10. Изучить критерии кастрационной резистентности РПЖ и механизмы ее развития, а также морфологические особенности опухоли после андроген-депривации.
11. Овладеть основами дифференциальной морфологической диагностики различных вариантов РПЖ.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для успешного усвоения темы студенты должны повторить:

- нормальную анатомию ПЖ;
- гистологическое строение ПЖ;
- гормональную регуляцию развития и функционирования ПЖ в эмбриогенезе и онтогенезе;
- этиологию и спектр симптомов нижних мочевых путей, которыми может проявляться патология ПЖ;
- классификацию и морфологию гиперпластических и предраковых процессов ПЖ.

**Контрольные вопросы из смежных дисциплин:**

1. Эмбриогенез ПЖ.
2. Зональная анатомия и гистология ПЖ.
3. Анатомия и гистология семенных пузырьков и эякуляторных протоков.
4. Гормональная регуляция ПЖ в эмбриогенезе и онтогенезе.
5. Инфекционные агенты, вызывающие симптомы нижних мочевых путей, и перечень симптомов, которыми может проявляться патология ПЖ.

6. Принципы лечения РПЖ.
7. Понятие о метастатическом РПЖ.

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Современная морфологическая классификация РПЖ.
2. Современная классификация РПЖ по системе TNM.
3. Гистоархитектоника и морфологические признаки аденокарциномы ПЖ.
4. ИГХ-маркеры, используемые для верификации диагноза РПЖ.
5. Виды и морфологические проявления особых вариантов аденокарциномы ПЖ.
6. Система градации РПЖ по Gleason и по прогностическим группам, выделенным Международной ассоциацией уропатологов.
7. Дифференциально-диагностические признаки различных вариантов РПЖ.
8. Критерии кастрационно-резистентного РПЖ, морфологические особенности РПЖ после андроген-депривации.

## ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

РПЖ имеет мультифокальный рост и в 70 % случаев локализуется в периферической зоне, в 25 % — в центральной и около 5 % — в переходной зоне ПЖ. Вместе с тем многочисленные аутопсийные исследования у мужчин в возрасте 30–40 лет примерно в 20 % случаев показали наличие микроскопических очагов латентного рака в ПЖ. Поскольку такие микроскопические опухоли растут крайне медленно, то клинически заболевание не проявляется. Со временем очаги латентного рака постепенно увеличиваются. Принято считать, что опухоль объемом 0,5 см<sup>3</sup> становится клинически значимой и требует проведения соответствующего лечения.

**Макроскопически** мелкие мультифокальные очаги РПЖ в материале радикальной простатэктомии (РПЭ) часто не визуализируются. При наибольшем размере раковых очагов  $\geq 5$  мм в диаметре видны фокусы желто-белого цвета плотной консистенции из-за стромальной десмоплазии. Некоторые опухоли определяются визуально в виде желтых зернистых масс, которые резко контрастируют с нормальной губчатой паренхимой ПЖ. Муцинозная (коллоидная) карцинома может иметь пестрый внешний вид и часто более мягкую консистенцию, чем окружающая неопухолевая ткань железы. Следует, однако, помнить, что подобная макроскопическая картина также характерна для очагов туберкулеза, гранулематозного простатита, острого и межучточного хронического простатита.

## КЛАССИФИКАЦИЯ

**Морфологическая классификация РПЖ.** В серии WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics в январе 2016 г. вышла в свет обновленная классификация опухолей выделительной и мужской половой системы. В табл. 1 приведена актуальная гистологическая классификация РПЖ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2016).

*Таблица 1*

**Гистологическая классификация рака предстательной железы (ВОЗ, 2016)\***

Нозологическая форма	ICD-O код
<i>Эпителиальные опухоли</i>	
Железистые опухоли	
Ацинарная аденокарцинома:	8140/3
атрофическая	
псевдогиперпластическая	
микрокистозная	
из пенистых клеток (foamy gland)	
муцинозная (коллоидная)	8480/3
перстневидноклеточного типа (signet ring-like cell)	8490/3
плеоморфная гигантоклеточная	
саркоматоидная	8572/3
Простатическая интраэпителиальная неоплазия (PIN)	
высокой степени (high grade)	8148/2
Внутрипротоковая карцинома	8500/2
Протоковая аденокарцинома:	8500/3
крибриформная	8201/3
папиллярная	8260/3
солидная	8230/3
Уротелиальный рак	8120/3
Плоскоклеточные опухоли:	
аденоплоскоклеточный рак	8560/3
плоскоклеточный рак	8070/3
Базальноклеточный рак	8147/3
<i>Нейроэндокринные опухоли</i>	
Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой	8574/3
Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль	8240/3
Мелкоклеточный нейроэндокринный рак	8041/3
Крупноклеточный нейроэндокринный рак	8013/3

\* Морфологические коды взяты из Международной классификации болезней для онкологии (International Classification of Diseases for Oncology — ICD-O). / 0 используется для доброкачественных опухолей; / 1 — для опухолей пограничного или неопределенного поведения; / 2 — для карциномы in situ и интраэпителиальной неоплазии III степени; / 3 — для злокачественных опухолей.

**Международная классификация РПЖ по системе TNM**, которая была дополнена и пересмотрена в 2010 г., требует обязательного гистологического подтверждения диагноза. Категория «Т» характеризует особен-

ности первичной опухоли, категория «N» — состояние регионарных лимфатических узлов, категория «M» используется для обозначения отдаленных метастазов. Схематическая классификация РПЖ по системе TNM (2010) в зависимости от вида исследованного образца (биопсийные столбики, материал трансуретральных резекций (ТУР) или РПЭ) приведена на рис. 1.

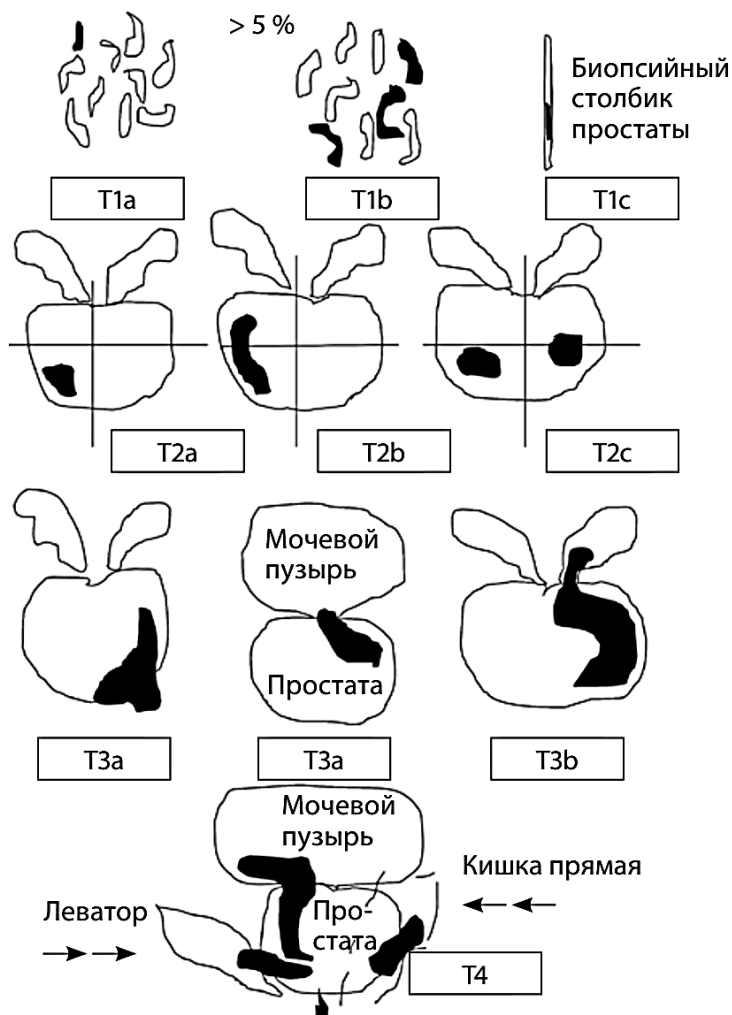


Рис. 1. Схематическая классификация рака предстательной железы по системе TNM (2010)

В соответствии с данной классификацией выделяют следующие категории T:

- T1a — опухоль занимает  $\leq 5\%$  материала после ТУР ПЖ;
- T1b —  $> 5\%$  после ТУР;
- T1c — опухоль выявлена при биопсии ПЖ, выполненной в связи с повышением уровня простат-специфического антигена (PSA — *англ.* Prostate Specific Antigen);
- T2a — опухоль занимает менее половины одной доли ПЖ;
- T2b — опухоль занимает одну долю ПЖ;



- T2c — опухоль занимает обе доли ПЖ;
- T3a — опухоль выходит за пределы капсулы ПЖ с одной или с обеих сторон или определяется микроскопическая инвазия в шейку мочевого пузыря;
- T3b — определяется инвазия одного или обоих семенных пузырьков;
- T4 — опухоль вовлекает окружающие структуры: стенку мочевого пузыря, наружный сфинктер уретры, прямую кишку, леваторы, мышцы тазового дна.

Для установления экстрапростатического распространения стадии T3a в материале РПЭ выделяют три критерия:

- наличие раковых желез в жировой ткани;
- наличие раковых желез в перинеуральных пространствах нервно-сосудистых пучков;
- наличие раковых желез в передней мышечной ткани.

Инвазия шейки мочевого пузыря стадии T3a микроскопически может быть идентифицирована, когда обнаружены неопластические железы внутри толстых пучков гладких мышц в шейке мочевого пузыря в срезах с основания ПЖ при полном отсутствии доброкачественных желез в этой области. T3b-стадия устанавливается по наличию раковых желез в мышечной стенке экстрапростатической части семенных пузырьков.

Примечательно, что развитие метастазов в лимфатических узлах РПЖ сопровождается меньшим размером лимфатических узлов, чем при их неопухоловом поражении.

Отдаленные метастазы РПЖ наиболее часто возникают в костях (главным образом, остеобластические) и в легких. Однако было описано много нетипичных мест метастазов, включая почки, грудные железы и головной мозг. Причем у пациентов, которые получали терапию эстрогенами, чаще развиваются метастазы в головной мозг, чем у пациентов, не получавших данное лечение.

В классификации ВОЗ также приведены прогностические группы ацинарной аденокарциномы, которые рассчитывались на основании показателей TNM, уровня PSA и индекса Gleason (табл. 2).

Таблица 2

**Клинические прогностические группы рака предстательной железы (ВОЗ, 2016)**

Прогностическая группа	Категория T	Категория N	Категория M	Уровень PSA, нг/мл	Сумма по Gleason, баллы
I	T1a–T2a	N0	M0	< 10	≤ 6
IIA	T1a–c	N0	M0	< 20	≤ 7
	T1a–T2a	N0	M0	≥ 10, < 20	≤ 6
	T2a	N0	M0	< 20	≤ 7
	T2b	N0	M0	< 20	≤ 7

Прогностическая группа	Категория Т	Категория N	Категория M	Уровень PSA, нг/мл	Сумма по Gleason, баллы
IIВ	T2c	N0	M0	Любой	Любая
	T1-2	N0	M0	≥ 20	Любая
	T1-2	N0	M0	Любой	≥ 8
III	T3a-b	N0	M0	Любой	Любая
IV	T4	N0	M0	Любой	Любая
	Любая	N1	M0	Любой	Любая
	Любая	Любая	M1	Любой	Любая

### СИСТЕМА ГРАДАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПО GLEASON И ПО ПРОГНОСТИЧЕСКИМ ГРУППАМ, ВЫДЕЛЕННЫМ МЕЖДУНАРОДНОЙ АССОЦИАЦИЕЙ УРОПАТОЛОГОВ

Для оценки степени дифференцировки РПЖ разработано несколько систем. Наибольшее распространение получила система, предложенная Donald F. Gleason в 1966 г. и рекомендованная ВОЗ в 1993 г. Данная классификация основана только на гистологической структуре опухоли — разнице в архитектонике ее железистых структур (ядерная атипия не учитывается). Система дифференцировки по Gleason выделяет 5 видов гистологических структур с убывающей дифференцировкой. Железы аденокарциномы Gleason 1–3 полностью сохраняют ацинарно-тубулярную структуру, при Gleason 4 — ацинарно-тубулярная структура сохранена только частично, при Gleason 5 — полная потеря тубулярных структур.

**Gleason 1** представляет собой ограниченный узел, состоящий из плотно расположенных, одинаковых по форме (от круглых до овальных), хорошо сформированных желез с отсутствием или минимальной инфильтрацией ими окружающей стромы ПЖ. Существование данного варианта рака достаточно редко и спорно, всегда требуется выполнение ИГХ-исследования, и по его результатам патология с такой морфологией часто оказывается не раком, а атипической аденоматозной гиперплазией. В настоящее время градация Gleason 1 крайне редко используется для РПЖ.

**Gleason 2** представляет собой узел с минимальной периферической инфильтрацией стромы, состоящий из мелких, одинаковой формы, менее тесно расположенных желез, чем в Gleason 1. Встречается редко и, как правило, обнаруживается в переходной зоне ПЖ. Обычно Gleason 2 связан с более высоким показателем по Gleason и может быть установлен как вторичный паттерн в образцах, полученных после ТУР ПЖ. В настоящее время Gleason 2 не рекомендован для использования при биопсии ПЖ, так как в биопсийном материале данная архитектоника не может быть оценена в полном объеме и имеет низкую воспроизводимость среди патологов,

а также имеет низкую корреляцию с последующей оценкой образцов РПЭ и может вводить в заблуждение врачей и пациентов предположением о низкой агрессивности опухоли.

**Gleason 3** — это наиболее распространенный паттерн. Представлен преимущественно более мелкими и хорошо сформированными, разделенными стромой железами, а также дискретными железами, расположенными между доброкачественными протоками и ацинусами. Железы, как правило, меньше, чем Gleason 1 и 2. Включение мелких крибриформных структур в паттерн 3 длительное время являлось довольно спорным, так как большинство экспертов относили все крибриформные структуры к Gleason 4. В 2012 г. решение о переносе всех крибриформных структур в Gleason 4 было принято и утверждено к применению Международным обществом патологов.

**Gleason 4** представлен сливающимися, плохо сформированными железами. В данном паттерне наиболее распространены криброзные (решетчатые) железистые структуры правильной и неправильной формы. Помимо этого встречаются солидные пласты желез, состоящих из клеток с оптически светлой цитоплазмой. Тангенциальный срез желез 3-го паттерна может имитировать железы 4-го паттерна, что важно помнить при оценке образцов ПЖ, и это обычно является основной причиной завышения балла при оценке биопсийного материала.

**Gleason 5** характеризуется отсутствием железистой дифференцировки. Он может быть представлен в виде солидных структур, шнуров клеток или единичных, в том числе перстневидных, опухолевых клеток. Также он включает в себя солидные криброзные (решетчатые) или папиллярные структуры с центральным комедонекрозом.

РПЖ характеризуется значительной гетерогенностью железистых структур (как правило, присутствует несколько компонентов) в пределах одной опухоли. Поскольку прогностическое значение для выживаемости пациентов имеют преобладающие в опухоли паттерны, по системе Gleason оценивают два наиболее распространенных компонента: первый и второй, которые составляют сумму Gleason. При наличии в гистологическом материале только одного компонента он просто удваивается.

ВОЗ рекомендует использовать малое увеличение микроскопа для определения показателя Gleason ( $\times 4$ ,  $\times 10$ , в редких случаях —  $\times 20$ ). Правила составления суммы:

– по операционному материалу — самый распространенный по площади компонент + второй по распространенности (занимающий более 5 % объема опухоли);

– по биопсийному материалу — самый распространенный компонент + самый худший без учета его объемной доли. Если второй образец роста имеет балл по Gleason меньше первого и занимает менее чем 5 % объема

опухоли, его не указывают в гистологическом заключении по биопсийному материалу, но обязательно указывают более высокий паттерн, даже если он занимает менее 5 % исследованного материала. Не следует указывать сумму Gleason по биопсии менее 6 баллов, так как такая сумма имеет низкую воспроизводимость результата у разных экспертов, в большинстве наблюдений отмечается увеличение суммы Gleason по результатам оценки РПЖ в материале РПЭ и имеет место психологический эффект безопасности для здоровья пациента при высокодифференцированном РПЖ. Сумму Gleason от 2 до 5 баллов крайне редко регистрируют в операционном материале.

Первоначальная система градации, предложенная D. Gleason в 1966 г., претерпела несколько пересмотров. Наиболее значимыми были пересмотры 2005 и 2012 гг. (рис. 2).

## Gleason Grading of Prostate Cancer

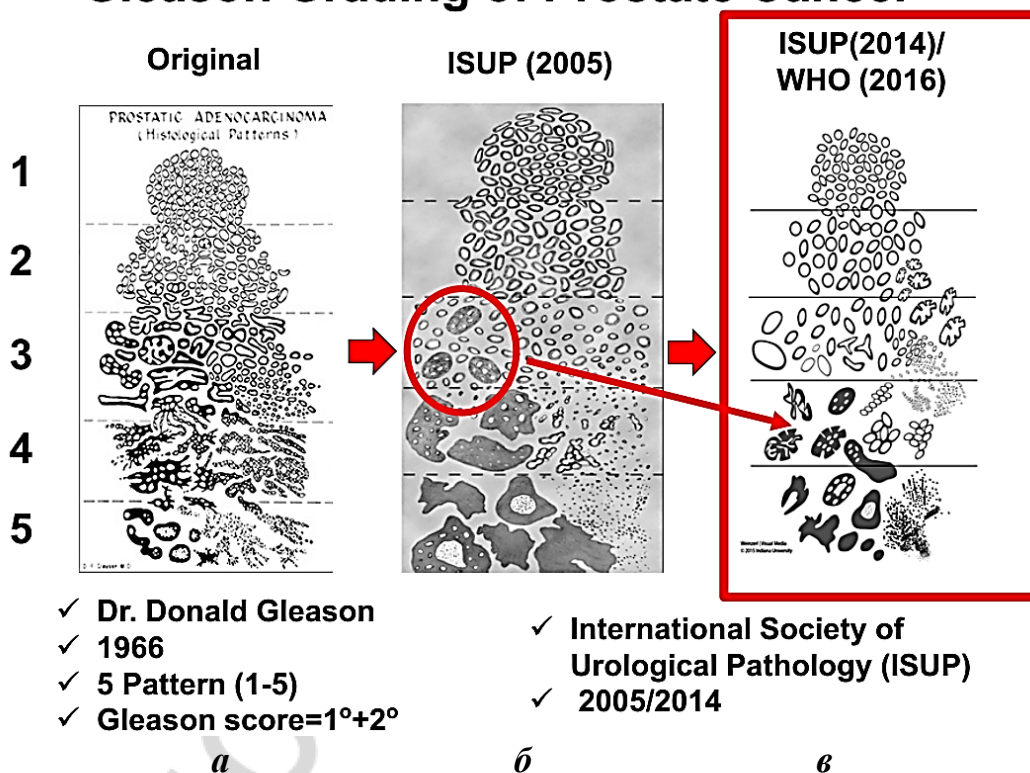


Рис. 2. Гистологическая классификация рака предстательной железы по шкале Gleason:

*a* — первоначальная шкала градации, предложенная D. Gleason; *б* — схема градации, утвержденная ВОЗ после пересмотра 2005 г.; *в* — схема градации ВОЗ 2016 г.

В ноябре 2014 г. в Чикаго состоялся экспертный совет, на котором была предложена новая система гистологической градации рака ПЖ. В обсуждении приняли участие 67 уропатологов из 21 страны мира, а также 20 урологов и онкоурологов, которые поддержали данную инициативу. Консенсусом предложено использование прогностических групп,

выделенных на основании суммы баллов по шкале Gleason, и их корреляции с пятилетней выживаемостью без биохимического рецидива. В исследовании приняли участие 5 крупных научно-практических центров (University of Pittsburgh, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Cleveland Clinic Foundation, Karolinska University, Johns Hopkins University), в анализ вошли 21 226 пациентов. Таким образом, консенсусом, наряду с традиционной гистопатологической градацией опухоли по шкале Gleason, предлагается указывать прогностические группы (grading group), принятые на согласительной конференции Международного общества уропатологов (ISUP) в 2014 г. Предусмотрено пять прогностических групп, соответствующих определенной сумме по шкале Gleason (табл. 3). ISUP рекомендует указывать прогностическую группу в гистологическом заключении после суммы баллов по Gleason, например, «7 баллов по Gleason (4+3, группа 3)».

Указанные изменения и дополнения по результатам согласительной конференции ISUP были включены в классификацию ВОЗ 2016 г.

Таблица 3

#### Прогностические группы ацинарной аденокарциномы ПЖ (ВОЗ, 2016)

Прогностическая группа	Сумма баллов по Gleason
1 — высокодифференцированные карциномы	≤ 6 (определяются только отдельно расположенные хорошо сформированные железы)
2 — умереннодифференцированные карциномы	7 (3 + 4) (преимущественно хорошо сформированные железы с небольшим компонентом плохо сформированных / рассыпающихся / крибриформных желез)
3 — низко-, умереннодифференцированные карциномы	7 (4 + 3) (преимущественно плохо сформированные / рассыпающиеся / крибриформные железы с небольшим компонентом хорошо сформированных желез)
4 — низкодифференцированные карциномы	8 (4 + 4), 8 (3 + 5), 8 (5 + 3) (только плохо сформированные / рассыпающиеся / крибриформные железы; тяжи опухолевых клеток, отдельные клетки, гнезда, трабекулы, структуры с очагами комедонекроза в сочетании с хорошо сформированными железами)
5 — недифференцированные карциномы	9–10 (плохо сформированные / рассыпающиеся / крибриформные железы; тяжи опухоли, отдельные клетки, гнезда, трабекулы, структуры с очагами комедонекроза)

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Наиболее распространенной злокачественной опухолью ПЖ является ацинарная аденокарцинома, морфологическая диагностика которой основывается на совокупности гистоархитектурных, цитологических и ядерных признаков, а также в сложных случаях — на данных дополнительных исследований (иммуногистохимия). Микроскопически большинство аде-

нокарцином ПЖ состоят из небольших ацинусов, формируя один или несколько паттернов роста. Среди наиболее распространенных морфологических признаков аденокарциномы ПЖ выделяют: нарушение архитектоники желез, крупные гиперхромные ядра, хорошо видимые (заметные) ядрышки, фигуры митоза и апоптотические тельца, амфотрофная цитоплазма, голубой муцин, наличие розового аморфного секрета и кристаллоиды, которые, однако, не специфичны и могут встречаться при доброкачественных процессах, имитирующих рак. Признаки, характерные только для рака, включают: перинеуральную инвазию, гломерулоидные структуры, коллагеновые микроузелки (муцинозная фиброплазия). Кроме того, важным отличительным признаком аденокарциномы от простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (PINHG — *англ. prostatic intraepithelial neoplasia high grade*) и гиперпластических процессов ПЖ является отсутствие слоя БК.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, НЕ ЯВЛЯЮЩИХСЯ РАКОВО-СПЕЦИФИЧНЫМИ**

**Нарушение архитектоники желез.** Архитектурные особенности оцениваются при увеличении малой и средней мощности и включают характеристику размеров, формы и расстояния между ацинусами. Аденокарцинома состоит из желез, которые часто имеют нерегулярное хаотичное расположение с переменным расстоянием между собой. Они более плотно упакованы, чем при доброкачественных процессах. Доброкачественные железы ПЖ и железы при нодулярной гиперплазии имеют тенденцию расти радиально от уретры, где они упакованы более плотно, к периферической части, где располагаются более рассредоточенно. Железы РПЖ растут более беспорядочно, имеют перпендикулярную ориентацию по отношению друг к другу и разделены хаотичными, различной толщины гладкомышечными волокнами, что может указывать на инвазивный рост. Еще одним диагностическим признаком инвазии может служить появление мелких, атипичных, округлых желез между большими, явно доброкачественными железами. Ацинусы аденокарциномы обычно имеют маленькие или средние размеры, нерегулярные или удлиненные контуры, что очень контрастирует с округлой формой и гладкими контурами нормальных ацинусов ПЖ. Клетки в злокачественных ацинусах имеют более четкий апикальный край без волнистости или неравномерности, а в доброкачественных железах примерно того же размера — чаще неровный апикальный край с мелкой папиллярной складчатостью и извилистой структурой. Злокачественные ацинарные структуры часто расщепляют или искажают мышечные волокна в строме. При этом в раковой строме нередко присутствует молодой коллаген, который выглядит

слегка эозинофильным, а также может выявляться десмоплазия. Потеря железистой дифференцировки, формирование криброзных структур, появление признаков распада и некрозов или полное отсутствие желез значительно облегчает диагностику на основе признаков гистоархитектоники. Опухоль, состоящая из солидных тяжей, цепочек клеток или отдельных клеток соответствует недифференцированному раку.

**Крупные гиперхромные ядра.** Увеличенные ядра, как правило, присутствуют в большинстве клеток аденокарциномы. Увеличение и гиперхромность ядер особенно заметны в сравнении с рядом расположенными доброкачественными железами.

**Хорошо видимые ядрышки.** Увеличенные ядрышки имеют диаметр 1,25–1,50  $\mu\text{m}$  или больше. При этом наибольшее значение имеет отношение ядрышка к ядру и сравнение с соседними доброкачественными ацинусами. Идентификация двух или более ядрышек практически является подтверждением злокачественности (или PINHG), особенно если ядрышки расположены эксцентрично в ядре, примыкая к ядерной мембране. Необходимо помнить, что при избыточном окрашивании препарата гематоксилином и при других артефактах ядрышки могут не просматриваться, что создает диагностическую сложность.

**Фигуры митоза и апоптотические тельца.** Митотические фигуры (13 %) и апоптотические тельца (34 %) более типичны для рака, чем для PINHG.

**Амффильная цитоплазма.** Цитоплазма раковых клеток (в большинстве случаев окрашивается кислыми красителями) является бледной, светло-розовой.

**Голубой муцин.** Кислый сульфатированный и несulfатированный муцин часто содержится внутри ацинусов аденокарциномы и выглядит на обычных срезах как аморфный или деликатный нитевидный базофильный секрет. Этот муцин лучше всего окрашивается альциановым синим при pH 2,5. Нормальный простатический эпителий содержит ШИК-позитивный нейтральный муцин. Преобладающим кислым муцином является сиаломуцин.

**Наличие розового аморфного секрета.** Злокачественные ацинусы значительно чаще доброкачественных содержат секрет от бледно-эозинофильного и скудного до ярко-эозинофильного и обильного. Его обнаружение должно стимулировать к поиску других цитологических признаков злокачественности. Подобный протеиновый секрет часто встречается в ассоциации с кристаллоидами и *corpora amyloidea*.

**Кристаллоиды** представляют собой острые ромбовидные или иглоподобные эозинофильные структуры, которые часто присутствуют в просвете хорошо и умеренно дифференцированной аденокарциномы. Они не являются специфическими для карциномы и могут быть найдены в же-

лезях атипической аденоматозной гиперплазии. Наличие кристаллоидов в метастатической аденокарциноме из неизвестного первоисточника является сильным презумптивным свидетельством опухоли простатического происхождения, хотя это нечастая находка. Патогенез кристаллоидов не определен, но они, вероятно, являются результатом синтеза аномального белка и минерального метаболизма в доброкачественных и злокачественных ацинусах. В ультраструктурном плане они состоят из электронно-плотного материала, который не обладает периодичностью кристаллов. Анализ микроэлементного состава кристаллоидов выявляет обильное содержание серы, кальция и фосфора и небольшое количество натрия. Во многих случаях семенные пузырьки также содержат уплотненные выделения, в том числе в 24 % случаев — с преимущественно кристаллоидной морфологией.

#### **ХАРАКТЕРИСТИКА РАКОВО-СПЕЦИФИЧНЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Коллагеновые микроузелки (муцинозная фиброплазия)** являются специфическим, но нечасто (2–13 %) встречающимся признаком аденокарциномы ПЖ. Они представляют собой микроскопические узловы массы малоклеточной эозинофильной фибриллярной стромы, которые внедряются в ацинарный просвет. Как правило, присутствуют в аденокарциноме, продуцирующей муцин, и являются результатом экстравазации кислого муцина в строму. Коллагеновые микроузелки формируются как субэпителиальные скопления фрагментированных коллагеновых волокон, возможно, вследствие их переваривания коллагеназой, продуцируемой клетками аденокарциномы ПЖ. Ультраструктурно коллагеновые микроузелки состоят из фрагментированных лентовидных коллагеновых волокон, окруженных материалом базальной мембраны. Термин «муцинозная фиброплазия» часто применяется как синоним, но, по сути, является не верным, поскольку коллагеновые микроузелки не связаны со слизью.

**Гломерулоидные структуры** представляют собой железы с криброзной пролиферацией, которая заполняет не весь просвет железы. Чаще эти крибриформные структуры расположены только с одного края железы, в результате чего она принимает вид клубочка почки. Гломерулоидные железы оцениваются как паттерн 4 по системе Gleason.

**Периневральная инвазия** является основным механизмом распространения рака вне ПЖ и присутствует в 17–38 % биопсий; и в некоторых случаях это единственный признак злокачественности. Периневральная инвазия сильно ассоциирована с РПЖ, но крайне редко встречается в доброкачественных ацинусах. Полный круговой рост, интраневральная инвазия и инвазия в нервные ганглии почти всегда бывают только при раке. Периневральная инвазия обычно указывает на распространение опухоли



по пути наименьшего сопротивления и не представляет собой инвазию в лимфатические сосуды. Для выявления простатических нервов обычно бывает достаточно световой микроскопии. Однако в трудных или сомнительных случаях, чтобы отличить перинеуральную инвазию от расположенных вблизи нервов ацинусов, может быть полезна иммуногистохимия с использованием эпителиального мембранного антигена (ЕМА — *англ.* Epithelial Membrane Antigen) и белка S100. Нормальные периферические нервы постоянно окружены периневрием, который является иммунореактивным для ЕМА. При ИГХ-окрашивании с применением ЕМА можно увидеть три паттерна перинеуральной инвазии: разрыв или полная утрата перинеурия, наличие ацинусов в перинеуральном пространстве или периферических нервах и отсутствие изменений в перинеурии. Примерно у половины пациентов с наличием перинеуральной инвазии в биопсиях в материале РПЭ выявляется экстрапростатический рост опухоли.

**Утрата слоя БК по периферии ацинарных структур.** К общему признаку всех аденокарцином ПЖ относится присутствие в железах только одного типа клеток, без базальноклеточного слоя. Доброкачественные железы ПЖ, напротив, содержат базальный слой под слоем секреторных клеток. Выявление базальноклеточного слоя при окраске гематоксилином и эозином иногда представляет достаточно трудную задачу. Так, в случае гистологической картины явной аденокарциномы, базальноклеточный слой может имитироваться другими клетками. Однако при иммуногистохимии с маркерами БК имитирующие базальноклеточный слой клетки, как правило, негативны и в большинстве случаев представляют собой сжатые фибробласты, расположенные рядом с раковыми железами. В противоположность этому, в нормальных железах БК могут не визуализироваться без ИГХ-исследования.

#### **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Высокомолекулярный цитокератин 34βЕ12 (НМВСК 34βЕ12).** Секреторные и базальные клетки желез ПЖ иммунореактивны к широкому спектру низкомолекулярных цитокератинов. Высокомолекулярные цитокератины экспрессируются только БК. Наибольшее распространение получил высокомолекулярный цитокератин (клон) 34βЕ12 как наиболее специфичный маркер для выявления БК в тканях, залитых в парафин. Кроме того, данный цитокератин экспрессируется в клетках многослойного плоского, переходного, бронхиального и кишечного эпителия, а также в некоторых видах протокового эпителия (молочная железа, протоки поджелудочной железы, собирательные каналы почек, протоки слюнных желез, желчевыводящие пути), мезотелия. Коктейль из моноклональных антител к цитокератинам 5 и 6 также дает хорошую избирательную

окраску слоя БК при иммунопероксидазной реакции. Отсутствие БК при наличии ацинарной пролиферации желез ПЖ является важнейшим признаком РПЖ. ИГХ-метод при нечеткой выраженности базального слоя на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, позволяет провести дифференциальную диагностику с такими доброкачественными состояниями (при которых также образуются мелкие, полиморфные железы, имеющие базальный слой), как постатрофическая гиперплазия, аденоз, склерозирующий аденоз и атипия вследствие лучевого патоморфоза. Из-за прерывистости базального слоя или отсутствия в материале доброкачественных желез (внутренний положительный контроль), утрата базального слоя не может быть единственным критерием РПЖ без других признаков. В некоторых случаях, когда микроинвазивный РПЖ возникает на фоне PINHG, в этих железах могут оставаться единичные БК. Внутрипротоковое распространение или инкапсуляция мелких комплексов раковых клеток доброкачественными железами могут также объяснить присутствие базальноклеточного слоя. Крайне редко аденокарциномы ПЖ могут содержать клетки, обладающие иммунореактивностью к цитокератину 34βE12, однако не являющиеся базальными.

**p63** — ядерный протеин, закодированный в гене 3q 27–29 хромосомы, является гомологом p53 (опухолевый супрессорный ген) и участвует в регуляции роста и созревания эпителия кожи, шейки матки, молочной железы и мочеполовой системы. Отдельные изоформы экспрессируются только БК желез ПЖ и эпидермиса, бронхиальными железами, резервными клетками желез шейки матки, миоэпителиальными клетками молочной железы, слюнной железы. Моноклональные антитела к p63 активны в фиксированных формалином, залитых в парафин образцах тканей. Применение p63 аналогично использованию высокомолекулярного цитокератина, но в некоторых случаях первое более оправданно: 1) позволяет выявить БК при отрицательной реакции к высокомолекулярному цитокератину; 2) при наличии значительных артефактов вследствие повреждения ткани (особенно при ТУР); 3) более простая интерпретация результата окрашивания из-за четкой ядерной окраски и менее интенсивной фоновой реакции, характерной для 34βE12-цитокератина. Иногда клетки аденокарциномы ПЖ могут обладать иммунореактивностью к p63, особенно в случаях инкапсуляции раковых комплексов доброкачественными железами или при их внутрипротоковом распространении.

**α-Метил-КоА рацемаза (AMACR).** мРНК AMACR была выявлена при анализе последовательности ДНК, и значительная ее экспрессия была найдена именно в аденокарциномах ПЖ. Продуктом транскрипции данной мРНК является белок рацемаза, который можно выявить ИГХ-способом. ИГХ-исследование биопсийного материала с использованием антител против AMACR показало его экспрессию в 80 % аденокарцином ПЖ.

Гистологические варианты аденокарцином ПЖ (пенистоклеточная, атрофическая, псевдогиперпластическая или опухоли после лечения), диагноз которых, как правило, не вызывает трудности при рутинных методах исследования, продемонстрировали слабую экспрессию данного маркера. АМАСР, безусловно, не является настолько специфичным маркером РПЖ, чтобы его наличие в клетках желез ПЖ трактовать однозначно как рак, так как в 12 % случаев он может экспрессироваться клетками желез при узловом доброкачественной гиперплазии, в атрофических железах, в PINHG (до 90 %) или в случаях аденоза (17,5 %). ИГХ-окрашивание с АМАСР должно использоваться в совокупности с базальноклеточными маркерами и в сопоставлении с гистологической структурой при окраске гематоксилином и эозином. АМАСР также может выявляться при новообразованиях других локализаций (рак толстого кишечника, переходноклеточный рак).

**ERG.** Слияние между андроген-регулируемым геном TMPRSS2 (21q22.3) и геном ERG (21q22.2) — представителем семейства факторов транскрипции ETS, наблюдается при РПЖ примерно в 40–50 % случаев. Слияние может быть результатом делеции на хромосоме 21 (примерно в  $\frac{2}{3}$  случаев) или может происходить через транслокацию. Продуктом химерного гена TMPRSS2-ERG является белок ERG, который, благодаря появлению анти-ERG-антител, можно определять иммуногистохимически. Экспрессия ERG характеризуется окрашиванием ядер раковых клеток в коричневый цвет разной степени интенсивности (от светлого до очень темного оттенка). Окрашивание ядер эндотелиальных клеток используется в качестве внутреннего позитивного контроля. Поскольку данный маркер является высокоспецифичным (специфичность 95–100 %) для РПЖ (изредка экспрессируется в клетках PINHG), его применение может быть полезным, особенно в случаях сомнительной ИГХ-окраски с антителами к маркерам БК и АМАСР. Вместе с тем не следует забывать о низкой чувствительности ERG (40–50 %).

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСОБЫХ ВАРИАНТОВ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Атрофический вариант ацинарной аденокарциномы.** Опухоль состоит из ацинусов, выстланных уплощенными клетками со скудной цитоплазмой, с наличием круглых и неправильной формы расширенных просветов. Данный вариант опухоли необходимо дифференцировать с ацинарной атрофией и постатрофической гиперплазией. В отличие от указанных доброкачественных состояний в раковых железах клетки имеют увеличенные ядра и видимые ядрышки, которые не являются следствием воспаления или предшествовавшего лечения. АМАСР экспрессируется в 70 % случаев атрофического РПЖ в отличие от негативного или слабого

окрашивания в очагах атрофии ПЖ (до 13 % случаев), поэтому предпочтительно применение тройного коктейля антител (АМАСР + НМWSCК 34βE12 + p63). Атрофическая аденокарцинома обычно соответствует 3 баллам по Gleason.

**Псевдогиперпластический вариант ацинарной аденокарциномы.** Опухоль состоит из крупных атипичных желез с ветвлениями, папиллярными выростами и содержит сохрога аmylasea в просвете ацинусов в 20 % случаев. Частота выявления составляет около 2 % в биопсийном материале и 1,3 % — в материале ТУР. Наиболее информативными при установлении диагноза псевдогиперпластического рака являются увеличение ядер (в 95 % случаев), розовый аморфный внутрипросветный секрет (70 %), иногда множественные ядрышки (45 %) и кристаллоиды (45 %), а также переход в умеренно-, мелкоацинарную аденокарциномы. На малом увеличении микроскопа эта карцинома очень напоминает железистый узел доброкачественной эпителиальной гиперплазии. Экспрессия АМАСР наблюдается в 77 % случаев. В постановке диагноза очень информативна иммуногистохимия с применением тройного коктейля антител, при которой часто раковые железы являются полностью негативными ко всем трем маркерам, в то время как смежные доброкачественные железы окрашиваются маркерами БК. В большинстве случаев псевдогиперпластический рак состоит из структур, соответствующих 3 баллам по Gleason.

**Микрокистозный вариант ацинарной аденокарциномы.** Микрокистозная карцинома является новым вариантом ацинарной аденокарциномы ПЖ, приведенным в классификации ВОЗ (2016). Она может быть ошибочно расценена как доброкачественный процесс, поскольку кистозное расширение в большей степени свойственно гиперпластическим процессам, чем раку. Микроскопически определяются расширенные злокачественные микрокистозные железы (в среднем в 10 раз крупнее, чем мелкие железы обычной аденокарциномы ПЖ). Фокусы микрокистозного строения встречаются в 11 % РПЭ. В установлении раковой природы поражения очень помогает иммуногистохимия, при которой почти во всех случаях отмечается экспрессия АМАСР при отсутствии экспрессии маркеров БК. Опухоль грейдируется по шкале Gleason как паттерн 3.

**Ацинарная аденокарцинома из пенистых клеток.** Эта аденокарцинома состоит из клеток с обильными микровакуолями в цитоплазме, которые отесняют ядра к базальному полюсу клетки. При электронной микроскопии в пенистых клетках определяются многочисленные внутрицитоплазматические везикулы и полирибосомы. В большинстве случаев в раковых клетках не наблюдается увеличения размеров ядер (61 %) и отсутствуют видимые ядрышки (71 %), что ошибочно трактуется как доброкачественный процесс. Пенные клетки не окрашиваются на муцины и липиды, но положительны при окрашивании коллоидным железом

и альциановым синим. Примерно в 68 % случаев в раковых клетках отмечается экспрессия АМАСР. Ранее считалось, что пациенты с карциномой из пенистых желез часто имеют двустороннее поражение железы, и течение заболевания у них более агрессивно, однако в настоящее время мнения о прогнозе муцинозных карцином весьма противоречивы. Муцинозный рак встречается в сочетании с типичной ацинарной аденокарциномой в 16–22 % случаев, чаще всего имеет сумму 7 баллов по Gleason (60 % наблюдений), реже — 6 (32 %), 8 (3 %), 9–10 баллов (5 %). Для аденокарциномы из пенистых клеток с суммой по Gleason  $\geq 7$  баллов характерна выраженная десмопластическая реакция стромы (в 33 % наблюдений).

**Муцинозная (коллоидная карцинома)** — опухоль, в которой по меньшей мере 25 % площади представлено скоплениями (озерами) внеклеточного муцина (слизи). Чистый вариант муцинозной аденокарциномы встречается редко и составляет лишь 0,2 % опухолей. Фокальная муцинозная дифференцировка наблюдается примерно в  $\frac{1}{3}$  случаев типичной аденокарциномы. Последняя также может продуцировать муцин после применения высокодозной терапии эстрогенами. Муцинозная карцинома ПЖ, подобно муцинозной карциноме молочной железы, состоит из опухолевых клеточных гнезд и кластеров, которые сливаются в муцине. Было описано три паттерна муцинозной карциномы: ацинарная карцинома с расширением просветов желез, крибриформная карцинома с расширением просветов ячеистых структур и «коллоидная карцинома» с клеточными гнездами, плавающими в озерах слизи. Муцинозная аденокарцинома обычно сочетается с другими гистологическими паттернами аденокарциномы, включая крибриформный и комедокарциному. Клетки муцинозной карциномы, как правило, имеют увеличенные ядра и отображают весь спектр цитологических аномалий, наблюдаемых при типичной аденокарциноме. В опухоли часто определяются коллагеновые микроузелки. Муцинозная аденокарцинома больше всех других вариантов РПЖ содержит кислые муцины. Однако следует помнить, что кислый муцин также выявляется в очагах атипической аденоматозной гиперплазии, муцинозной метаплазии, PINHG, склерозирующего аденоза и гиперплазии БК. Клетки муцинозной карциномы экспрессируют PSA и простатическую кислотную фосфатазу (PAP), но обычно не продуцируют карциноэмбриональный антиген (CEA), если не наблюдается заметной перстневидноклеточной дифференцировки. При электронной микроскопии в опухолевых клетках заметны микроворсинки. Ядра оттеснены в одну сторону клеток, цитоплазматические органеллы и муциногенные гранулы заполняют остальную часть клеток. Ранее сообщалось, что эти опухоли менее агрессивны и имеют более низкую стадию, чем другие формы аденокарциномы ПЖ, без тенденции к метастазированию в кости, однако в настоящее время данные о прогнозе противоречивы. Этот вариант опухолей необходимо

оценивать без учета полей слизи по гистоархитектонике ацинарных структур. Обычно сумма по Gleason составляет 7 или 8 баллов.

**Перстневидноклеточный вариант ацинарной аденокарциномы.** Опухоль состоит из перстневидных клеток, имеющих светлую прозрачную цитоплазму и смещенное к периферии уплощенное ядро. Встречается редко. В отличие от муцикармин-позитивной перстневидноклеточной карциномы мочевого пузыря, урахуса, желудка и др. редко окрашивается муцикармином. Диагноз перстневидноклеточной карциномы ПЖ устанавливается, если 25 % или более опухоли состоит из перстневидных клеток, хотя некоторым исследователям требуется 50 %. Перстневидные клетки присутствуют также в 2,5 % случаев ацинарной аденокарциномы. В большинстве случаев отмечается сочетание с другими формами низкодифференцированной аденокарциномы ПЖ, включая крибриформную и солидную карциномы, а также комедокарциному. Опухолевый перстневидноклеточный инфильтрат диффузно пронизывает строму, инвазируя перинеуральные и сосудистые пространства и часто прорастая в простатическую капсулу. Гистохимические и ИГХ-окраски на муцин, липиды, PSA, PAP и СЕА переменчивы. Перстневидная форма опухолевых клеток так же, как в подобных опухолях другого происхождения, обусловлена различными факторами, включая наличие полости в цитоплазме, гранул муцина и жировых вакуолей, и это приводит к противоречивым результатам гистохимического и ИГХ-окрашивания. При электронной микроскопии в цитоплазме опухолевых клеток выявляются вакуоли и полость, иногда выстланная микроворсинками, и не определяются муцины или липидные вакуоли. В метастазах перстневидноклеточной карциномы ПЖ иногда выявляются отдельные стержнеобразные внутрипросветные кристаллоиды, похожие на те, которые наблюдаются при типичной ацинарной аденокарциноме. У большинства пациентов с этим вариантом рака отмечается клиническая стадия Т3 или метастазы в регионарные лимфоузлы. Прогноз неблагоприятный. Перстневидноклеточную карциному ПЖ следует отличать от метастазов опухолей, возникающих в других местах, особенно в желудочно-кишечном тракте и желудке.

**Плеоморфный гигантоклеточный вариант ацинарной аденокарциномы.** Опухоль состоит из гигантских уродливых клеток с резко атипичными плеоморфными ядрами, смешанных с очагами типичной низкодифференцированной аденокарциномы. Встречается крайне редко. На момент постановки диагноза пациенты, как правило, имеют распространенные метастазы и вскоре умирают. Опухолевые клетки не содержат андроген-рецепторы (АР), поэтому опухоль не реагирует на андроген-депривацию. Существует мнение, что в генезе гигантских клеток данного вида РПЖ, как и при раке мочевого пузыря, имеет значение предшествующая лучевая терапия и химиотерапия. Гигантоклеточную аденокарци-

ному следует дифференцировать с саркоматоидной карциномой ПЖ с наличием или без гетерологичных элементов, которые иногда формируют неопластические гигантские клетки. В отличие от гигантоклеточной карциномы саркоматоидная карцинома состоит из веретенообразных клеток с большими плеоморфными, гиперхромными ядрами. Дифференциальная диагностика проводится также с гигантоклеточной карциномой мочевого пузыря, уротелиальной карциномой с гигантскими клетками типа остеокластов или с трофобластической дифференцировкой. Гигантские клетки типа остеокластов имеют некоторые особенности гигантоклеточной опухоли кости и являются иммунореактивными для виментина и CD68, но не для цитокератина, тогда как трофобластические клетки являются иммунореактивными для  $\beta$ -хорионического гонадотропина ( $\beta$ -hCG). ИГХ-окрашивания для цитокератина, PSA и PAP можно использовать для подтверждения эпителиальной природы гигантоклеточной карциномы. Этот вариант опухоли соответствует сумме 9 баллов по Gleason.

**Саркоматоидная карцинома (карциносаркома).** Саркоматоидная карцинома чаще всего считается синонимом карциносаркомы. Некоторые исследователи разделяют эти опухоли, определяя саркоматоидную карциному как эпителиальную опухоль, показывающую веретенклеточную (мезенхимальную) дифференцировку, а карциносаркому — как аденокарциному, смешанную со злокачественными мягкоткаными элементами (остеосаркомой, хондросаркомой, липосаркомой). Опухоли, содержащие участки костной, хрящевой или поперечно-полосатой мышечной ткани, иногда называют саркоматоидной карциномой с гетерологичными элементами. Независимо от терминологии, эти опухоли редки и имеют плохой прогноз. Уровень сывороточного PSA может быть нормальным. Около половины пациентов имеют предысторию типичной ацинарной аденокарциномы, пролеченной лучевой терапией или андроген-депривацией. Эпителиальный компонент опухоли проявляет цитоплазматическую иммунореактивность для цитокератина, PSA и PAP, аналогичную типичной аденокарциноме ПЖ. Мягкотканый компонент обычно проявляет иммунореактивность для виментина, с варибельным окрашиванием для десмина, актина и белка S100. При электронной микроскопии в опухолевых клетках в саркоматоидных областях иногда выявляют десмосомы и филаменты, которые, по-видимому, являются цитокератином.

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕАЦИНАРНЫХ ВИДОВ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Внутрипротоковая (интрадуктальная) карцинома.** Внутрипротоковая карцинома ПЖ представляет собой интраацинарную и/или интрадуктальную неопластическую эпителиальную пролиферацию, которая

имеет некоторые признаки PINHG, но проявляет гораздо большую архитектурную и/или цитологическую атипию и, как правило, сочетается с низкодифференцированной карциномой ПЖ со стадией pT3–pT4. Интрадуктальная карцинома является новым вариантом РПЖ, приведенным в классификации ВОЗ, 2016. Считается, что внутрипротоковая карцинома является поздним событием в развитии РПЖ, с интрадуктальным распространением агрессивной простатической карциномы (Gleason 4 и 5) по предсуществующим протокам и ацинусам. Однако существует точка зрения, что внутрипротоковая карцинома может быть не только маркером низкодифференцированного РПЖ, но и источником инвазивного роста, поскольку примерно в 10 % случаев РПЭ интрадуктальная карцинома является изолированно в качестве единственной формы РПЖ. Интрадуктальная карцинома обнаруживается в биопсийном материале в 0,1–2,8 % случаев, в материале РПЭ, по данным разных исследователей, — от 20 до 40 % случаев. Дифференциальная диагностика интрадуктальной карциномы от HGPIIN основывается на наличии солидной или плотной крибриформной гистоархитектоники, рыхлой крибриформной или микропапиллярной структуры с заметной ядерной атипией (т. е. размер ядра  $\geq$  6 нормы), либо на наличии комедонекрозов. Также для дифференциальной диагностики может дополнительно применяться ИГХ-окрашивание с антителами к PTEN и ERG, поскольку внутрипротоковая карцинома обычно имеет утрату экспрессии PTEN и окрашивается с антителами к ERG, тогда как в HGPIIN потеря PTEN встречается редко, а экспрессия ERG является необычной. Интрадуктальная карцинома не оценивается по системе Gleason. При обнаружении изолированной внутрипротоковой карциномы в биопсийном материале, необходимо сделать комментарий о том, что данная патология обычно сочетается с низкодифференцированной карциномой стадий pT3–pT4. Наличие внутрипротоковой аденокарциномы является неблагоприятным прогностическим признаком.

**Протоковая аденокарцинома** возникает в виде полиповидной, папиллярной, крибриформной или кистозной массы в простатической части уретры и больших периуретральных простатических протоках и часто гистологически напоминает эндометриальную аденокарциному матки. Выделяют три варианта ее строения: крибриформный, папиллярный, солидный. При цитологическом исследовании обычно обнаруживаются клетки с обильной цитоплазмой и овальными ядрами, расположенными в папиллярных структурах или плоских и сложенных листах, некоторые из них формируют периферические ядерные палисады. Ранее предполагалось, что эта опухоль происходит из мюллеровых остатков из-за близости расположения с семенным бугорком и является эстрогензависимой. Однако гипотеза истинной («эндометриальной») карциномы матки, аналог которой может возникать у мужчины, в настоящее время не рассматривается,



и практически все исследования показали, что данная карцинома является всего лишь гистопатологическим вариантом аденокарциномы ПЖ; таким образом, предпочтительный термин для этого заболевания — «эндометриоидная карцинома» или просто «протоковая карцинома». Термин «эндометриальная» не должен использоваться в заключениях по РПЖ. На протоковую карциному приходится около 0,2–0,8 % случаев аденокарциномы ПЖ. Эта опухоль возникает исключительно у пожилых мужчин, у которых могут быть симптомы гематурии, срочных и частых мочеиспусканий и редко — острой задержки мочи. В некоторых случаях данная аденокарцинома обнаруживается при пальцевом ректальном исследовании или повышении уровня PSA у пациентов с отсутствием других симптомов, обычно в сочетании с периферически расположенной типичной ацинарной аденокарциномой (примерно в 77 % случаев). Цистоскопически протоковая карцинома может проявляться в виде множественных рыхлых полиповидных червеобразных белых масс, выступающих из протоков в устье простатического семенного бугорка или вблизи него. Микроскопически опухоль состоит из множественных сложных сосочков или анастомозирующих желез, выстланных вариабельно стратифицированным столбчатым эпителием. Папиллярные структуры протоковой карциномы примерно в половине случаев сосуществуют с крибриформными, и оба паттерна обычно проявляют ядерную анаплазию, нуклеоломегалию и частые митотические фигуры, хотя спектр ядерных и ядрышковых аномалий весьма вариабелен. В целом, митотическая активность обычно выше, чем в типичной ацинарной аденокарциноме. Крибриформная картина карциномы характеризуется массами опухоли, пронизанными ситоподобными пространствами. В отличие от крибриформного PINHG, крибриформная карцинома не имеет базального клеточного слоя на периферии желез. Могут встречаться структуры комедокарциномы, которая, подобно комедокарциноме молочной железы, характеризуется внутрипросветным некрозом в разрастаниях злокачественных клеток. Комедокарцинома обладает самым высоким уровнем митотической активности. Кистозный рост — это менее частый паттерн, обычно встречающийся в периферической зоне в виде кист с сосочками по типу кистозных форм рака яичника.

Описаны также особые редко встречающиеся варианты протокового рака: уротелиоподобный, PIN-подобный, протоковый рак с муцинозными признаками, пенистоклеточный вариант, микропапиллярный и протоковый рак с панетаподобными нейроэндокринными клетками. Обычно в смежных областях при этих вариантах обнаруживаются типичные папиллярные или крибозные структуры.

Иммуногистохимически протоковая карцинома неизменно проявляет интенсивную цитоплазматическую иммунореактивность для PSA и PAP. Обычно выражено ядерное окрашивание AP, тогда как окрашивание с ан-

тителами к рецепторам эстрогенов отрицательно. Ультраструктурно определяются хорошо развитые ацинусы с отчетливой базальной мембраной, микроворсинками, крупными ядрами с видимыми ядрышками, десмосомами, секреторными каплями, лизосомами и обильным грубым эндоплазматическим ретикуломом. Различают два типа опухолевых клеток: светлые клетки (встречаются наиболее часто), содержащие секреторные капельки, вакуоли, заполненные липидами, и пиноцитозные везикулы; темные клетки, содержащие электронно-плотную цитоплазму с обильным эндоплазматическим ретикуломом и свободными рибосомами. Существуют переходные формы каждого из этих типов клеток. Протоковую карциному следует дифференцировать с уротелиальной карциномой ПЖ, эктопической тканью ПЖ, доброкачественным полипом, нефрогенной метаплазией, пролиферативным папиллярным уретритом, инвертированной папилломой и акцентуированными складками слизистой оболочки. В отличие от уротелиальной карциномы, в протоковой карциноме имеется железистая дифференцировка. В трудных случаях полезны ИГХ-окрашивания для PSA и PAP (положительные при протоковой карциноме и отрицательные при уротелиальной карциноме). Доброкачественные процессы отличаются от протоковой карциномы отсутствием ядерных аномалий. Вероятно, протоковая карцинома имеет менее благоприятный прогноз, чем типичная ацинарная аденокарцинома, хотя мнения противоречивы. Метастазы обычно имеют строение, сходное с протоковой карциномой, даже когда присутствует сосуществующая ацинарная карцинома в ПЖ, что указывает на более агрессивную картину эндометриоидного паттерна. Крибриформный и папиллярный паттерны соответствуют 4 баллам по Gleason, солидный паттерн и комедокарцинома — 5 баллам. Протоковый рак, напоминающий структуры высокой PINHG, соответствует 3 баллам по Gleason.

**Уротелиальная карцинома.** Аналогична по строению раку мочевыводящих путей, однако чаще имеет низкую степень дифференцировки. В ПЖ опухоль редко является первичной (менее 4 % случаев) и чаще возникает у пациентов с предыдущей лучевой терапией при РПЖ. Гораздо чаще уротелиальная карцинома ПЖ представляет собой синхронное или метасинхронное распространение опухоли мочевого пузыря и уретры. Так, при радикальной цистопростаэктоми, выполненной по поводу карциномы мочевого пузыря, вовлечение ПЖ наблюдается в 40 % образцов, а у 41 % пациентов выявляется сосуществующая ацинарная аденокарцинома ПЖ. Пациенты обычно имеют симптомы гематурии, обструкции мочевого пузыря или простатита. Уровни PSA и PAP в сыворотке крови не повышены. Уротелиальная карцинома поражает периуретральные простатические протоки и ацинусы. В общей сложности в 62 % случаев уротелиальной карциномы ПЖ, диагностированных с помощью игольной

биопсии, выявляется уротелиальная карцинома *in situ* (CIS) простатических протоков и ацинусов, в 29 % — как CIS, так и инвазивная карцинома, и 9 % — распространенная стромальная инвазия без CIS. Диагностические критерии идентичны критериям для уротелиального рака мочевого пузыря. Большинство случаев уротелиальной карциномы ПЖ умеренно или плохо дифференцированы и обычно сочетаются с выраженным хроническим воспалением. Дифференциальная диагностика уротелиальной карциномы от аденокарциномы основана на отсутствии в отличие от последней железистой дифференцировки. При иммуногистохимии опухоль не экспрессирует PSA и PAP, положительно окрашивается с антителами к HMWCK 34βE12.

**Плоскоклеточные неоплазии.** Редко встречаются в ПЖ в форме плоскоклеточной и аденосквамозной карциномы. Аденосквамозная карцинома относится к комбинации плоскоклеточного рака и типичной ацинарной карциномы. Гистогенез плоскоклеточной и аденосквамозной карциномы неизвестен, но предлагаемые источники включают в себя мультипотентные стволовые клетки, БК или резервные клетки, столбчатые секреторные клетки, клетки простатической уретры или уротелиальные клетки периуретральных протоков, клетки аденокарциномы и метапластические плоскоклеточные клетки. Возраст пациентов, у которых выявляется данное заболевание, обычно составляет 50 лет и старше, со средним значением в седьмом десятилетии. Возникновению опухоли часто предшествует гормональная или лучевая терапия. Уровни PSA и PAP обычно нормальны, даже при метастазах, а метастазы в кости обычно остеолитические, а не остеобластические. Плоскоклеточная карцинома ПЖ может развиваться у пациентов, инфицированных *Schistosoma haematobium*. Гистологически плоскоклеточный рак ПЖ похож на его аналог в других органах, состоит из нерегулярных гнезд и тяжелей злокачественных клеток с кератинизацией и плоскоклеточной дифференцировкой, редко — с наличием плоскоклеточных жемчужин. Ороговевающая плоскоклеточная карцинома обычно возникает в периуретральных протоках и очень редка. Плоскоклеточная карцинома является агрессивной, средняя выживаемость пациентов составляет около 14 месяцев независимо от терапии. Эти опухоли, по-видимому, не реагируют на андрогендепривацию. Плоскоклеточный рак можно спутать с плоскоклеточной метаплазией, обусловленной инфарктом, лучевой и гормональной терапией. Редко типичная ацинарная аденокарцинома может проявлять плоскоклеточную метаплазию. Кроме того, должна быть исключена плоскоклеточная карцинома мочевого пузыря, которая может проникать в ПЖ.

**Базальноклеточная карцинома.** Макроскопически базальноклеточная карцинома на разрезе удаленной железы имеет вид белой и рыхлой ткани, иногда с микрокистами, в отличие от ацинарной карциномы, кото-

рая обычно имеет вид ткани желтого цвета. Локализуется в переходной зоне с вовлечением периферической зоны или без него. Микроскопически опухоль состоит из гнезд или узелков разного размера, заключенных в десмопластическую или миксоидную строму. Аденоидный паттерн характеризуется наличием гнезд и трабекул с формированием крибриформных структур с обильным материалом базальной мембраны. Базалоидный паттерн состоит из гнезд гематоксилинофильных базалоидных клеток с микровакуолизированными ядрами, скудной цитоплазмой и периферическим палисадообразованием, что идентично базальноклеточной карциноме кожи. Встречается плоскоклеточная метаплазия с кератинизацией. Базальноклеточный рак ПЖ часто сочетается с типичной ацинарной аденокарциномой, но они являются отдельными не переходящими друг в друга вариантами. Метастазы базальноклеточного рака обычно имеют преобладающую аденоидную структуру и поражают лимфатические узлы, печень, легкие и кишечник (до сих пор не сообщалось о метастазах в кости). ИГХ-исследования указывают на то, что базальноклеточная карцинома является бифазной протоковой / миоэпителиальной опухолью, как и ее аналог в слюнной железе. Опухолевые клетки экспрессируют цитокератин AE1 / AE3, в 63 % случаев — гладкомышечный актин  $\alpha$  ( $\alpha$ -SMA), маркеры БК (до 90 % клеточной популяции). Окрашивание с антителами к HMWCK 34 $\beta$ E12 присутствует в периферических отделах гнезд и отсутствует в клетках, выстилающих просветы аденоидных гнезд. Окрашивание антителами к цитокератину 7, наоборот, отмечается только в клетках в области просвета желез. Опухоли проявляют очаговую реактивность для PSA и PAP (ограниченную просветными клетками аденоидных гнезд с крибриформным паттерном) и негативны для цитокератина 20. БК ПЖ не зависят от андрогенов, в отличие от типичной ацинарной аденокарциномы, поэтому базальноклеточная карцинома считается невосприимчивой к андроген-депривации.

#### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В группе НЭ-опухолей ПЖ выделяют аденокарциному с НЭ-дифференцировкой, высокодифференцированную НЭ-опухоль, мелкоклеточную НЭ-карциному и крупноклеточную НЭ-карциному.

**Ацинарная аденокарцинома с НЭ-дифференцировкой** характеризуется наличием в железах единичных или множественных клеток типа клеток Панета с эозинофильной цитоплазмой.

**Высокодифференцированные НЭ-опухоли ПЖ** встречаются редко. Диагноз ставится только при отсутствии сочетания с ацинарной аденокарциномой и при наличии ИГХ-подтверждения: положительная реакция

с маркерами НЭ-клеток (хромогранин А, синаптофизин, серотонин и др.), отрицательная — с PSA.

**Мелкоклеточные НЭ-опухоли ПЖ** аналогичны мелкоклеточным опухолям легкого, обычно сочетаются с типичной ацинарной аденокарциномой, которая в большинстве случаев является низкодифференцированной (по Gleason сумма более 8 баллов). НЭ-компонент не учитывается при оценке опухоли по Gleason. Мелкоклеточная карцинома является агрессивной и быстро приводит к смерти.

**Крупноклеточная НЭ-карцинома ПЖ** является необычным вариантом НЭ-карциномы, которая отличается от мелкоклеточной карциномы наличием предшествующей типичной аденокарциномы, по поводу которой проводилась гормональная терапия. Опухоль часто сочетается с типичной аденокарциномой, дает быстрые метастазы и приводит к смерти пациентов. НЭ-карцинома ПЖ состоит из сплошных листов и лент клеток с богатой бледно-амфифильной цитоплазмой, крупными ядрами с крупным хроматином, видимыми ядрышками, повышенной митотической активностью и очагами некроза. Интенсивная иммунореактивность наблюдается для CD56, CD57, хромогранина А, синаптофизина, AMACR, Vcl-2, Ki-67 и p53 с фокальным положительным окрашиванием для PSA и PAP и негативным окрашиванием с антителами к AP.

Необходимо помнить, что НЭ-дифференцировка присутствует, по крайней мере фокально, практически во всех случаях аденокарциномы ПЖ, хотя количество клеток варьирует в зависимости от используемых фиксации тканей, антител и метода окрашивания, а также количества исследуемых участков ткани. НЭ-дифференцировка обычно состоит из рассеянных клеток, которые идентифицируются только иммуногистохимически с помощью одного или нескольких маркеров. Хромогранин А и серотонин являются лучшими маркерами НЭ-клеток в формалин-фиксированных образцах РПЖ. НЭ-клетки в раке являются злокачественными и не экспрессируют рецепторы андрогенов. Лишенные ядерных AP неопластические НЭ-клетки представляют собой нечувствительную к андроген-депривации клеточную популяцию при РПЖ. Отсутствие пролиферативной и апоптотической активности делает эти клетки относительно устойчивыми к цитотоксическим препаратам и лучевой терапии.

Около 10 % аденокарцином содержат уникальные НЭ-клетки с характерными крупными эозинофильными гранулами (ранее называемыми аденокарциномой с панетаподобными изменениями). Хотя при световой микроскопии клетки с большими эозинофильными гранулами в доброкачественном эпителии и аденокарциноме напоминают клетки Панета кишечника, они отличаются от таковых отсутствием иммунореактивности для лизоцима и наличием НЭ-дифференцировки: проявляют интенсивную цитоплазматическую иммунореактивность для хромогранина А, нейро-

специфической энолазы и серотонина и аналогичны «эозинофильным аргентафинным клеткам» аппендикса, желез слизистой оболочки шейки матки, аденомы толстой кишки и клеткам Сертоли яичка. Иммунореактивность для PSA и PAP также наблюдается в клетках с крупными эозинофильными гранулами, подобно другим доброкачественным и неопластическим НЭ-клеткам в ПЖ.

### **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ АНДРОГЕН-ДЕПРИВАЦИИ**

Андроген-депривация — одна из самых популярных форм лечения РПЖ, используется уже более пяти десятилетий. Методы андрогенной депривации включают: методы кастрации (2-стороннюю орхэктомию, применение эстрогенов, агонисты и антагонисты ЛГРГ), применение стероидных и нестероидных антиандрогенов.

Изменения в РПЖ, обусловленные лечением, создают диагностическую проблему при патоморфологической интерпретации опухолевых образцов, особенно в материале пункционных биопсий ПЖ и экстрапростатических метастазов. Крайне важно, чтобы лечащий врач предоставил соответствующую информацию патологоанатому об андроген-депривации, чтобы помочь в постановке правильного диагноза.

Все способы гормонального лечения приводят к характерным гистологическим изменениям доброкачественной и раковой ткани ПЖ, вызывая апоптоз с фрагментацией ДНК, появлением апоптотических тел и ингибированием роста клеток. В измененном эпителии выявляются инволюция и ацинарная атрофия, просветление цитоплазмы клеток, уменьшение ядер и ядрышек и конденсация хроматина. Неопухолевые железы характеризуются уменьшением диаметра, уплощением эпителия с потерей микропапиллярной архитектуры и наличием более заметного слоя БК, который становится гиперплазированным. Раковые железы коллабируются и сжимаются. Раковые клетки имеют обильную прозрачную вакуолизированную цитоплазму и центрально расположенные пикнотичные гиперхромные ядра, затушеванные ядрышки. Анизонуклеоз значительно менее выражен, чем в опухолях до лечения. Более длительная андрогенная депривация еще больше уменьшает размер ядер. Гистоархитектоника большинства раков после андроген-депривации соответствует первичному паттерну 4 и 5 по Gleason, хотя многие исследователи не рекомендуют использовать данную градацию после проведенной терапии. Часто в опухоли определяются сдавленные сливающиеся железы, однослойные цепочки и мелкие кластеры опухолевых клеток. Некроз и просветные кристаллоиды обычно отсутствуют. Сочетание нерегулярных клеточных кластеров и однослойных лент опухолевых клеток, цитоплазматического просветления и сморщенных гиперхромных ядер очень напоминает

лобулярную карциному молочной железы. Эта картина требует дифференциальной диагностики от измененных в результате лечения доброкачественных желез и лимфоцитов, особенно в метастатических отсевах в лимфатических узлах. Другими процессами, с которыми необходимо дифференцировать РПЖ после лечения, являются различные атрофические и гиперпластические изменения в доброкачественных железах, в том числе светлоклеточная крибриформная гиперплазия, склерозирующий аденоз, ацинарная атрофия, постатрофическая гиперплазия, атипичная аденоматозная гиперплазия и атипичная гиперплазия БК. Также необходимо отличать мельчайшие кластеры и однослойные ленты опухолевых клеток после андрогенной депривации от миоцитов и фибробластов. Экспрессия PSA, PAP и AMACR сохраняется в опухолевых клетках через 3 месяца терапии, но снижается при более длительном лечении. Негативное окрашивание с маркерами БК сохраняется независимо от продолжительности терапии. ИГХ-исследования с маркерами БК и AMACR помогают в трудных случаях выявить остаточные раковые очаги. Но в отдельных случаях после андроген-депривации в материале РПЭ не обнаруживается остаточного рака (феномен «исчезающего рака»).

### **КРИТЕРИИ КАСТРАЦИОННОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И МЕХАНИЗМЫ ЕЕ РАЗВИТИЯ**

Критерии кастрационно-рефрактерного рака: кастрационный уровень тестостерона сыворотки крови ( $< 50$  нг/дл или  $< 1,7$  нмоль/л); три последовательных повышения уровня PSA с интервалом не менее 1 недели, приводящие к 50%-ному увеличению минимального значения (надира) PSA, достигнутого в результате гормональной терапии; уровень PSA  $> 2$  нг/мл; прогрессирование костных или висцеральных метастазов (появление или увеличение числа (на 2 и более) очагов при скинтиграфии или увеличение мягкотканых метастазов по критериям RECIST).

В основе развития кастрационной резистентности РПЖ лежат: поддержка в опухолевой клетке сигнального пути «андрогены–андроген-рецепторы», поддержка очень высокой чувствительности опухолевых клеток к остаточной концентрации тканевых андрогенов. Механизмы развития резистентности к кастрации подразделяют на следующие:

1) АР-зависимые:

- амплификация АР-генов;
- гиперэкспрессия АР;
- мутация АР-генов;
- модуляция АР-корегуляторов;
- гиперэкспрессия коактиваторов стероидных рецепторов;
- снижение активности корепрессоров ( $\beta$ -arrestin 2);

2) AP-независимые:

- лиганд-независимый путь активации (IGF 2, EGFR, MAP-киназы);
- нарушение функции онкогенов (Bcl-2, p 53);
- нарушение функции генов опухолевой супрессии (pTEN).

## **ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ**

1. На малом увеличении микроскопа (план,  $\times 5$ ) определить основные паттерны гистоархитектоники РПЖ, которые выявляются в гистологическом препарате, и установить первичный и вторичный показатели по Gleason.

2. С учетом установленных показателей по Gleason определить принадлежность каждого случая к той или иной прогностической группе.

3. На большем увеличении микроскопа ( $\times 10-40$ ) установить наличие или отсутствие признаков цитологической и ядерной атипии для верификации диагноза РПЖ.

4. На большем увеличении микроскопа ( $\times 10-40$ ) установить наличие или отсутствие внутрипросветного «голубого» муцина, коллагеновых микроузелков, гломерулоидных структур, периневральной и лимфоваскулярной инвазии для верификации раковой природы желез.

5. На большем увеличении микроскопа ( $\times 10-40$ ) в препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимически, установить наличие или отсутствие слоя базальных клеток (БК) по периферии ацинарных и протоковых структур и для верификации диагноза РПЖ.

## **САМОКОНТРОЛЬ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ**

### **ТЕСТЫ**

**1. Изменения, характерные для ацинарной аденокарциномы:**

- а) сохранение базального слоя клеток;
- б) гломерулоидные структуры;
- в) периневральная инвазия.

**2. Паттерн 3 по Gleason характеризуется:**

- а) периневральной инвазией;
- б) мелкими слившимися железами;
- в) отдельно расположенными хорошо сформированными железами;
- г) наличием коллагеновых микроузелков.



**3. Паттерн 4 по Gleason характеризуется:**

- а) мелкими слившимися железами;
- б) corda amylosea;
- в) комедонекрозами;
- г) лимфоваскулярной инвазией;
- д) апоптозом.

**4. Паттерн 5 по Gleason характеризуется:**

- а) внутрипросветным базофильным муцином;
- б) экспрессией маркеров БК;
- в) наличием солидных скоплений, тяжелой клеток.

**5. Атрофический вариант ацинарной аденокарциномы обычно:**

- а) соответствует 3 баллам по Gleason;
- б) редко сочетается с другими вариантами рака;
- в) экспрессирует AMACR в 70 % случаев.

**6. Ацинарная аденокарцинома из пенистых клеток:**

- а) редко сочетается с обычной аденокарциномой;
- б) в большинстве случаев соответствует 9 баллам по Gleason;
- в) имеет противоречивый прогноз;
- г) всегда сопровождается перинеуральной инвазией;
- д) экспрессирует маркеры БК;
- е) экспрессирует ERG.

**7. Прогностическая группа 3 характеризуется:**

- а) плохо сформированными железами;
- б) рассыпающимися железами;
- в) крибриформными железами;
- г) многочисленными хорошо сформированными железами.

**8. Прогностическая группа 5 характеризуется:**

- а) плохо сформированными рассыпающимися железами;
- б) крибриформными железами;
- в) очагами комедонекроза;
- г) экспрессией маркеров БК.

**9. pT3a стадия по классификации TNM характеризуется:**

- а) инвазией семенных пузырьков;
- б) поражением менее половины одной доли ПЖ;
- в) вовлекает прямую кишку;
- г) выходом опухоли за пределы капсулы ПЖ.

**Ответы:** 1 — б, в; 2 — в, г; 3 — а; 4 — в; 5 — а, в; 6 — в; 7 — а, б, в;  
8 — а, б, в; 9 — г.

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

**Задача 1.** При гистологическом исследовании материала ТУР ПЖ (возраст пациента 57 лет, PSA = 2,6 нг/мл, клинический диагноз: доброкачественная гиперплазия предстательной железы) в нескольких фрагментах ткани выявлены криброзные структуры, представленные плотно расположенными железами, без БК с видимыми ядрышками и одним слоем железистого эпителия.

1. Какой нозологической форме патологии ПЖ соответствует данная гистологическая картина?

2. Какие дополнительные методы исследования могут помочь в дифференциальной морфологической диагностике выявленной патологии?

**Задача 2.** У мужчины (возраст 72 года, PSA = 8,13 нг/мл; пальцевое ректальное исследование — подозрение на РПЖ; трансректальное УЗИ ПЖ — гипоехогенные очаги в периферической зоне обеих долей ПЖ) взята мультифокальная биопсия. Гистологически: ткань ПЖ в состоянии возрастной нормы, в двух из восьми столбиков определяются только плохо сформированные, рассыпающиеся, крибриформные железы; тяжи опухоли, отдельные клетки, гнезда, трабекулы, структуры с очагами комедо-некроза.

1. Какой нозологической форме патологии ПЖ соответствует данная гистологическая картина?

2. Какова степень дифференцировки данной патологии?

**Задача 3.** В биопсийном материале ПЖ (возраст пациента 58 лет, PSA = 6,2 нг/мл, клинический диагноз: подозрение на РПЖ) в трех столбиках из правой доли и двух столбиках из левой доли (всего исследовано восемь столбиков из обеих долей) определяются расширенные микрокистозные железы в среднем в 10 раз больше, чем мелкие железы обычной аденокарциномы ПЖ. Слой БК отсутствует, определяется экспрессия АМАСР.

1. Какой нозологической форме патологии ПЖ соответствует данная гистологическая картина?

2. Какова степень дифференцировки данной патологии?

**Задача 4.** Мужчина 56 лет, PSA = 7,9 нг/мл, в материале мультифокальной биопсии в одном из восьми столбиков на участке длиной 2 мм определяются отдельно расположенные хорошо сформированные железы, клетки которых имеют увеличенные ядра, видимые ядрышки, в просветах содержится слизь, окрашенная в голубой цвет. При иммуногистохимии выявлено полное отсутствие слоя БК и выраженная экспрессия АМАСР «+++».

1. Какой нозологической форме патологии ПЖ соответствует данная гистологическая картина?
2. Какая степень дифференцировки данного процесса?

**Ответы:**

**Задача 1.** 1. РПЖ. 2. ИГХ-исследование с определением маркеров БК и АМАСР.

**Задача 2.** 1. РПЖ. 2. Сумма по Gleason 4+5, прогностическая группа 5.

**Задача 3.** 1. РПЖ, микрокистозный вариант. 2. Сумма по Gleason 3+3, прогностическая группа 1.

**Задача 4.** 1. РПЖ. 2. Сумма по Gleason 3+3, прогностическая группа 1.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основная*

1. *Недзьведь, М. К.* Патологическая анатомия : учеб. пособие / М. К. Недзьведь, Е. Д. Черствый. 2-е изд. Минск : Выш. шк., 2015. 678 с.
2. *Струков, А. И.* Патологическая анатомия : учеб. / А. И. Струков, В. В. Серов ; под ред. В. С. Паукова. 6-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 880 с.

### *Дополнительная*

3. *Пальцев, М. А.* Патологическая анатомия : учеб. : в 2 т. / М. А. Пальцев, И. М. Аничков. Москва : Медицина, 2005. Т. 2. Ч. 1 : Частный курс. 736 с.
4. *Патология* : курс лекций : в 2 т. / под ред. М. А. Пальцева, В. С. Паукова. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
5. *Bostwick, D. G.* Urological surgical pathology / D. G. Bostwick, L. Cheng. 2nd ed. , New York : Elsevier, 2008. Ch. 8. P. 381–579.
6. *The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma : Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System / J. I. Epstein [et al.] // Am. J. Surg. Pathol. 2016. Vol. 40, N 2. P. 244–252.*
7. *The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs — Part B : Prostate and Bladder Tumours / P. A. Humphrey [et al.] // European urology. 2016. Vol. 70. P. 106–119.*
8. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs / Holder Moch [et al.]. 4th ed. Vol. 8. Lyon : IARC Press, 2016. P. 135–183.*

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Патологическая анатомия .....	5
Классификация .....	6
Система градации рака предстательной железы по Gleason и по прогностическим группам, выделенным Международной ассоциацией уропатологов.....	9
Морфологические особенности аденокарциномы предстательной железы.....	12
Характеристика основных морфологических признаков аденокарциномы предстательной железы, не являющихся раково-специфичными .....	13
Характеристика раково-специфичных морфологических признаков аденокарциномы предстательной железы.....	15
Иммуногистохимические маркеры, используемые для верификации рака предстательной железы .....	16
Морфологические проявления особых вариантов ацинарной аденокарциномы предстательной железы.....	18
Морфологические проявления неацинарных видов рака предстательной железы .....	22
Морфологические проявления нейроэндокринных опухолей предстательной железы .....	27
Морфологические особенности рака предстательной железы после андроген-депривации.....	29
Критерии кастрационной резистентности рака предстательной железы и механизмы ее развития .....	30
Задания для самостоятельной работы студентов .....	31
Самоконтроль усвоения темы .....	31
Тесты.....	31
Ситуационные задачи .....	33
Список использованной литературы.....	34

Учебное издание

**Летковская** Татьяна Анатольевна  
**Захарова** Виктория Алексеевна  
**Черствый** Евгений Давыдович  
**Ивановская** Маргарита Иосифовна

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ,  
КЛАССИФИКАЦИЯ И ГРАДАЦИЯ  
РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т. А. Летковская  
Редактор Ю. В. Киселёва  
Компьютерная верстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 25.01.18. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 2,09. Уч.-изд. л. 2,0. Тираж 50 экз. Заказ 83.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.