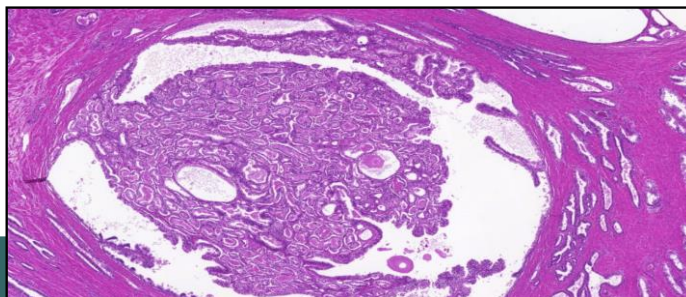


## **Неацинарный рак предстательной железы**

Каждый слышит лишь то, что понимает.  
Иоанн Вольфганг Гете



## **Нейроэндокринные опухоли**

- **ВОЗ 2016 г**
- Аденокарцинома с нейроэндокринной дифференцировкой
- Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль
- Мелкоклеточный нейроэндокринный рак
- Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- **ВОЗ 2004 г**
- Эндокринная дифференцировка в аденокарциноме
- Карциноидная опухоль
- Мелкоклеточный рак
- Параганглиома\*
- Нейробластома\*

\* Параганглиома и нейробластома отнесены в группу смешанных опухолей (ВОЗ 2016)

## Мелкоклеточный рак

- Подавляющее большинство мелкоклеточных карцином встречается в легких, но из экстрапульмональных локализаций мелкоклеточного рака именно простата является наиболее частым месторасположением этого вида опухоли.
- Мелкоклеточный рак предстательной железы впервые был описан в 1977 году Wenk и является очень агрессивной опухолью.
- Приблизительно половина мелкоклеточных карцином простаты развиваются de novo и самостоятельно, либо появляется как самостоятельное заболевание после курса гормональной терапии.
- Возраст пациентов колеблется от 24 до 89 лет, при этом более 90% из них 50 лет и старше.

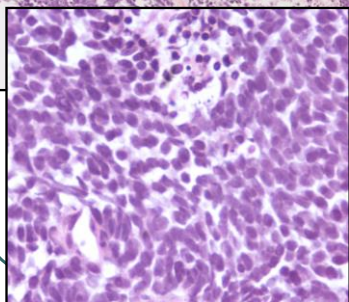
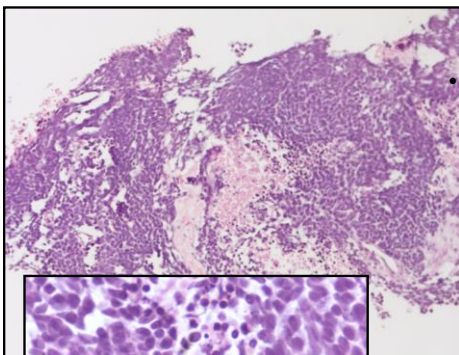
## Гистогенез нейроэндокринного мелкоклеточного рака

- 1. Мелкоклеточный рак предстательной железы развивается при злокачественной трансформации **нормальных простатических нейроэндокринных клеток**.
  - Однако нейроэндокринные клетки в нормальном простатическом эпителии представлены постмитотическими клетками и не обладают пролиферативной активностью, что делает маловероятным трансформацию этих клеток в высоко агрессивный мелкоклеточный рак.
- 2. Мелкоклеточный рак развивается при нейроэндокринной дифференцировке **обычной аденокарциномы**,
  - особенно после гормональной терапии, которая способствует селекции гормон-независимых опухолевых клеток с нейроэндокринной дифференцировкой.
- 3. Мелкоклеточный рак происходит из **мультипотентной стволовой** клетки простатического эпителия.

## Клиническая картина

- Большинство пациентов с этой патологией на момент установления диагноза уже являются симптоматическими больными.
- Наиболее частые симптомы: нарушение оттока мочи, гематурия, гидронефроз, боли в костях, абдоминальной области, гематокезия, общесоматическая и неврологическая симптоматика вследствие проявления паранеопластического синдрома.
- Клинически заболевание проявляется непропорционально низким уровнем ПСА при наличии генерализованного процесса, значительным увеличением размеров предстательной железы, неэффективностью стандартной гормонотерапии, висцеральными метастазами, а также преобладанием литических костных метастазов над остеобластными.
- Средняя продолжительность жизни таких пациентов варьирует от 5 до 17,5 месяцев.

## Мелкоклеточный рак



• Гистологическое строение мелкоклеточного рака предстательной железы идентично мелкоклеточному раку легкого или любой другой локализации. Опухоль обычно мономорфная, состоит из округлых или веретеновидных клеток со скудной цитоплазмой, высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, и плохо определяемыми границами опухолевых клеток, содержащих овальные ядра с хроматином «соль и перец», очень редко могут быть видны одно или несколько мелких ядрышек.

Важно распознавать мелкоклeточный рак предстательной железы, так как морфологически он имеет сходство с низкодифференцированным ацинарным раком градации 5 по Глиссону, а его биологическое поведение и тактика лечения отличается от ацинарной аденокарциномы.

## Диагностика

- Для подтверждения диагноза мелкоклeточного рака используют панель нейроэндокринных и тканеспецифических простатических маркеров:
  - хромогранин А, синаптофизин, NSE, CD56,
  - TTF-1, PSA, PSMA, PAP, p501s.
- Для подтверждения нейроэндокринной дифференцировки следует проводить иммуногистохимическое исследование, используя **несколько нейроэндокринных маркеров!**, так как мелкоклeточный рак позитивен к хромогранину А в 61 % случаев, синаптофизину - 89%.
- Дифференциальный диагноз следует проводить между мелкоклeточным раком и
  - низкодифференцированной ацинарной аденокарциномой с высокой суммой Глиссона (9-10),
  - лимфомой и
  - метастатическим мелкоклeточным раком другой локализации.

## Дифференциальный диагноз

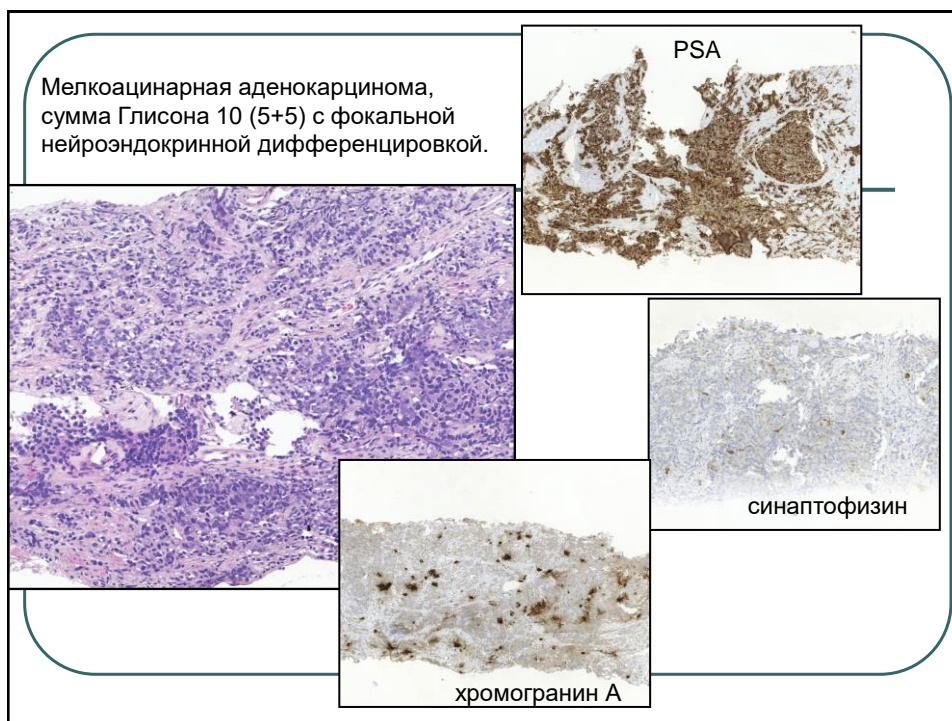
- **Ацинарная аденокарцинома высокой степени злокачественности**
  - обычно имеет солидный характер роста или отдельные клетки, без признаков железистой дифференцировки, могут быть комедо-некрозы.
  - Ядерные признаки позволяют различить эти варианты карцином: в мелкоацинарной аденокарциноме, как правило, четкие ядрышки.
  - Обычная простатическая аденокарцинома экспрессирует PSA, PSMA, PAP, p501s, и не экспрессирует нейроэндокринные маркеры. Хотя в некоторых случаях может наблюдаться фокальная экспрессия некоторых из них.
- **Лимфома**
  - редко встречается в предстательной железе – 0,09% от всех опухолей простаты. Однако существуют значительные проблемы в дифференциальной диагностике лимфомы и мелкоклеточного рака, так как эти опухоли имеют сходные морфологические черты: мелкие круглые клетки с высоким ядерно-цитоплазматическим соотношением, поля некроза, артефакты «раздавливания» и «мазка».
  - Различить помогают ядерные признаки и иммуногистохимическое исследование с нейроэндокринными и лимфомными маркерами.

## Первичный и метастатический мелкоклеточный рак

- Может помочь экспрессия орган-специфических маркеров (легочный поверхностный протеин, PSA, PSMA, PAP).
- PSA, PSMA, PAP, p501s могут быть фокально позитивны при простатическом мелкоклеточном раке, чего не бывает при других локализациях.
- Специфическим маркером для мелкоклеточного рака легкого является TTF-1, который экспрессируется только в некоторых случаях мелкоклеточного рака предстательной железы.
- В последнее время большое значение придают CD44, который демонстрирует высокую специфичность для простатического мелкоклеточного рака.
- Но прежде всего при дифференциальной диагностике в подобных случаях необходимо учитывать клиническую картину заболевания.

## Высокодифференцированная нейроэндокринная опухоль (карциноид), аденокарцинома с фокальной нейроэндокринной дифференцировкой

- Чистая первичная карциноидная опухоль простаты встречается редко. Диагностическими критериями является позитивное иммуногистохимическое окрашивание хромогранином А и синаптофизин, типичная морфологическая картина карциноида, как и при других локализациях этой опухоли. Карциноидный синдром не характерен.
- Гораздо чаще встречаются обычные ацинарные аденокарциномы с фокальной нейроэндокринной дифференцировкой. Прогностическое значение фокусов нейроэндокринной дифференцировки до конца не ясно.



## Гистологическая классификация неацинарного рака

- **Неацинарный РПЖ** составляет 5-10% первичного РПЖ. Соответственно классификации ВОЗ выделены:
- Дуктальная карцинома
  - Крибозная
  - Папиллярная
  - Солидная
- Уротелиальная карцинома
- Плоскоклеточный и аденосквамозный рак
- Базальноклеточный рак

## Протоковая карцинома

- **Определение:**
  - подтип аденокарциномы, состоящий из крупных желез, выстланных высокими псевдостратифицированными цилиндрическими клетками.
- **Варианты протоковой карциномы:**
  - Крибозная
  - Папиллярная
  - Солидная

## ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

- Впервые описана как «эндометриальная карцинома».
  - Частая локализация опухоли около простатического бугорка, морфологическая картина, напоминающая рак матки, позволили Melikow и Pachter предположить, что опухоль происходит из остатков Мюллера протока маточки.
- От этой гипотезы отказались, так как опухоль реагирует на орхэктомию, данные иммуногистохимического, ультраструктурного и гистохимического исследований свидетельствуют о простатическом происхождении протоковой аденокарциномы, а термин «эндометриальная» не принят к использованию.
- Традиционно рассматривалась как более агрессивный вариант РПЖ, представленный распространенными формами и высокими показателями Глисона (9, 10) и не имеющий четкой схемы лечения

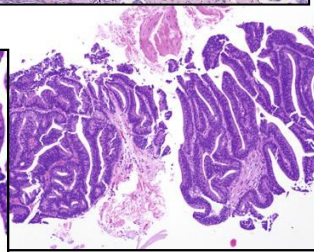
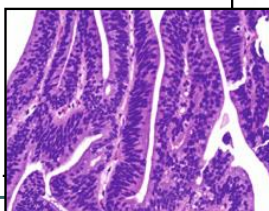
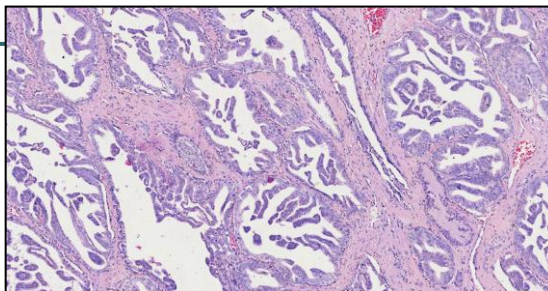
## Протоковая аденокарцинома

- **Эпидемиология:**
  - Расположенная центрально вокруг простатической части уретры изолированная протоковая аденокарцинома составляет около 0,2-1,3% случаев простатических аденокарцином,
  - в периферической зоне встречается более часто (5-12,4%), где она сочетается с обычной ацинарной.
  - Этот вариант рака характерен для более старших мужчин.
- **Клиническая картина:**
  - При локализации опухоли вокруг уретры характерны симптомы гематурии и обструкции. В связи с гематурией и обструкцией часто проводится ТУР, при которой выявляется контактно кровоточащий экзофитный компонент в области простатической уретры с переходом на шейку мочевого пузыря. При ректальном исследовании можно выявить деформированную, плотную предстательную железу. Редко проявляет себя повышенным ПСА, несмотря на распространенность и даже генерализацию процесса.
  - клинические симптомы изолированного протокового рака и смешанной протоково-ацинарной аденокарциномы частично совпадают.
  - Повышенный уровень ПСА встречается более чем в половине случаев и обычно связан с периферической ацинарной аденокарциномой. Однако очень часто не выявляется каких-либо признаков



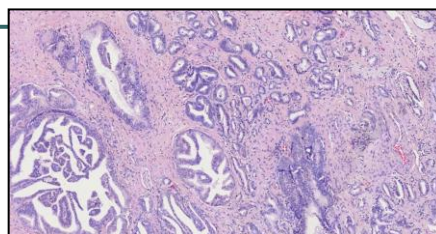
## Морфологическая картина

- Протоковый рак обычного типа представлен комплексами сосочков или анастомозирующих желез, криброзными или солидными структурами из цилиндрического эпителия с ядерной псевдостратификацией. Папиллярные и криброзные структуры протоковой карциномы сосуществуют в половине случаев.
- Выраженная ядерная атипия, нуклеомегалия и частые фигуры митозов. Цитоплазма опухолевых клеток обильная, амфотильная, эозинофильная или светлая.



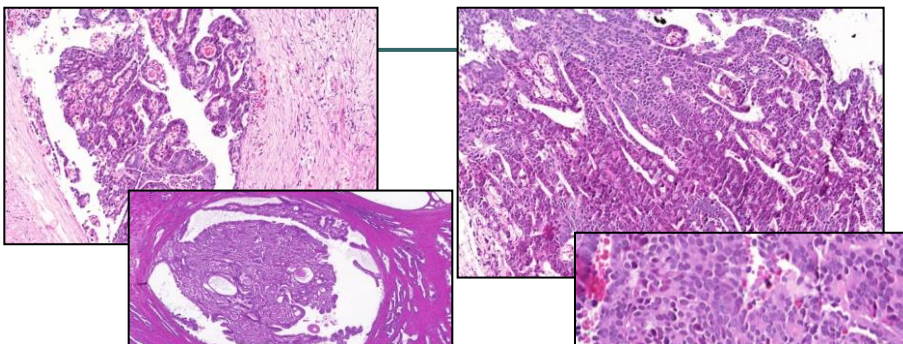
## Морфологическая картина

- Протоковый рак может быть представлен комедокарциномой с высоким уровнем митотической активности. Комедокарцинома характеризуется просветным некрозом, который окружают злокачественные клетки, и очень похожа на комедокарциному молочной железы.
- Можно часто выявить и неинвазивную протоковую карциному. Следует помнить, что нет четких гистологических критериев для ограничения неинвазивной протоковой карциномы и высокой ПИН.



Сочетание протоковой карциномы и ацинарной

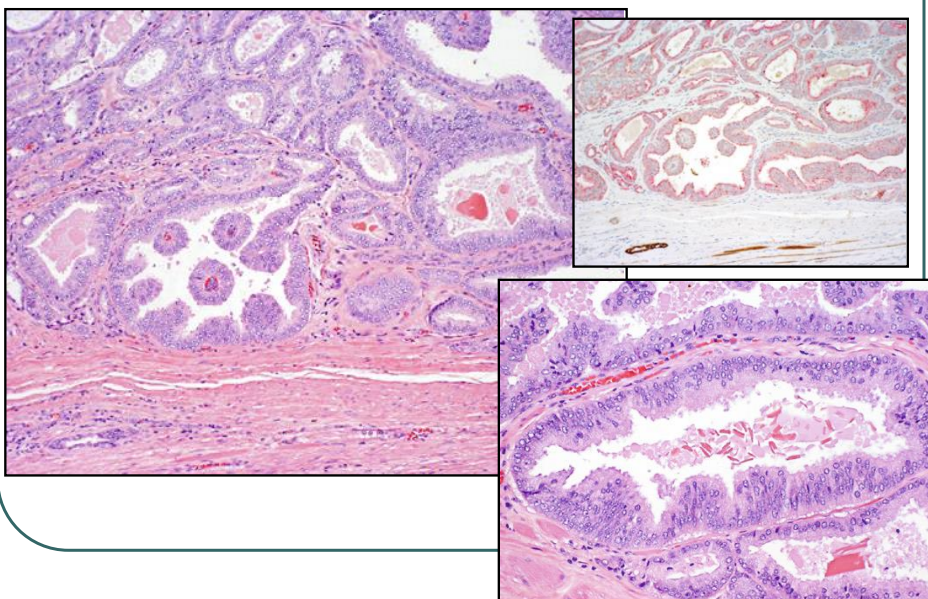
## Морфологическая картина



•Кистозный вариант встречается в периферической зоне, часто с экзофитным папиллярным или криброзным ростом в крупные пространства, напоминающие рост в эндометриальную полость, или рост в кистозную полость при раке яичника.

Протоковая криброзная аденокарцинома.

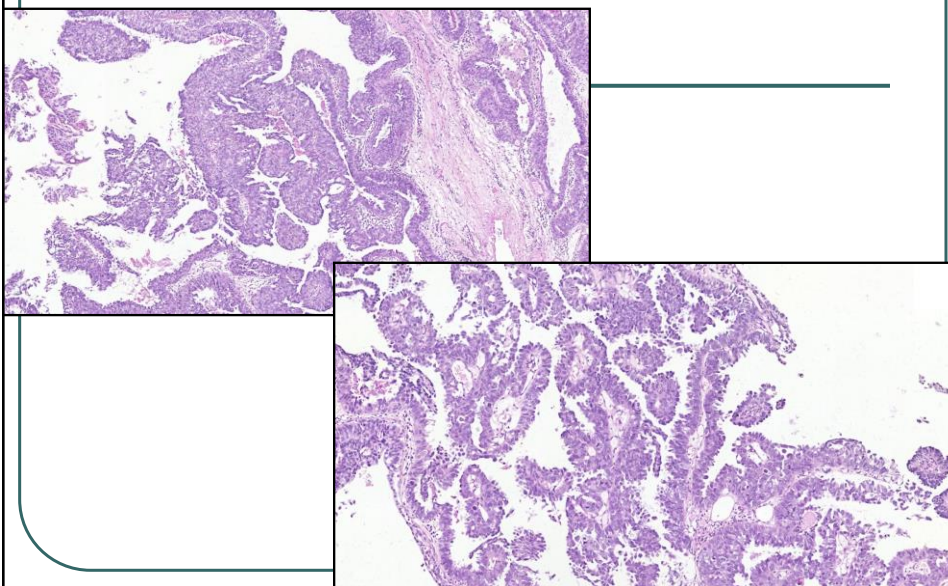
## ПИН-подобная аденокарцинома



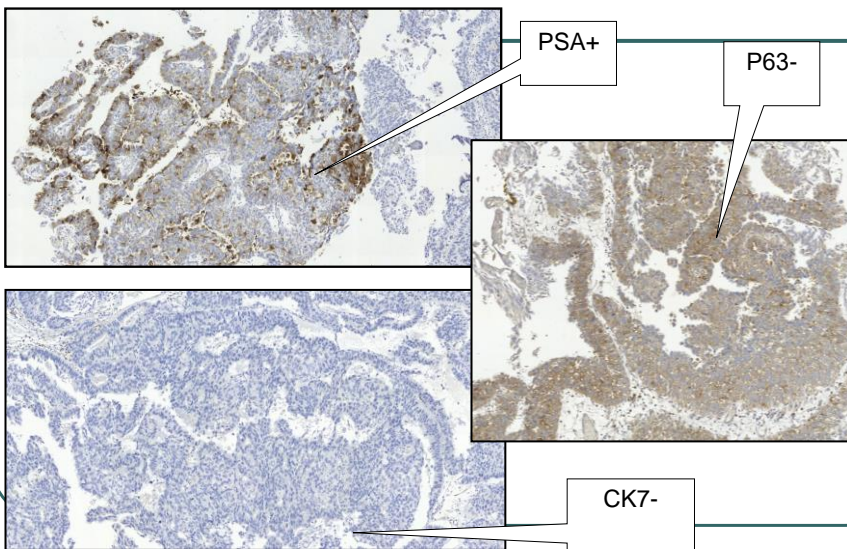
## Варианты протокового рака

- Недавно был описан уротелиоподобный тип протоковой аденокарциномы, который может быть как внутрипротоковым, так и инвазивным, и, как правило, соседствует рядом с криброзными или папиллярными структурами. При иммуногистохимическом исследовании уротелиально-подобный тип протоковой карциномы позитивен к СК7, фокально позитивен к 34 $\beta$ E12, тромбомодулину и СК20, очагово позитивен или негативен к PSA и PAP.
- К редким вариантам относят ПИН-подобный протоковый рак, протоковый рак с муцинозными признаками, пенесто-клеточный вариант, микропапиллярный и протоковый рак с Пането-подобными нейроэндоринными клетками.

## Протоковый рак



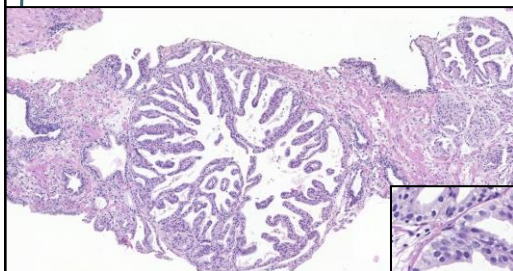
## Иммуногистохимическое исследование



## Дифференциальный диагноз следует проводить с

- **вторичным колоректальным раком, вовлекающим простату:**
  - Колоректальный рак, вторично вовлекающий предстательную железу экспрессирует CDX2 и CK20, и не экспрессирует PSA, PSMA.
- **уротелиальным раком:**
  - Сolidное строение, коэкспрессия CK7 и CK20, p63 и отсутствие PSA, PSMA.
- **обычным ацинарным раком:**
  - Протоковый рак часто локализуется в периуретральной области и встречается в материале ТУР.
  - В отличие от обычного ацинарного рака для протокового характерны выраженная ядерная атипия, нуклеомегалия и частые фигуры митозов.
- **криброзной ПИН:**
  - В отличие от высокой ПИН криброзные структуры протоковой карциномы не имеют базальноклеточного слоя, выраженная ядерная атипия и наличием митотических фигур.

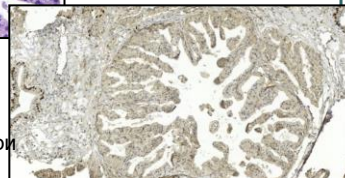
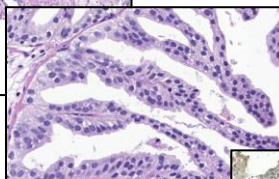
## Протоковый рак или ПИН?



ПИН и протоковая карцинома имеют прерывистый базальноклеточный слой и очаговое окрашивание с базальными маркерами, поэтому ИГХ может быть мало информативно

Протоковые карциномы могут иметь комедо-некрозы, быть представлены очень крупными, расположенными спинка к спинке железами, железы при ПИН имеют размеры и расположение как доброкачественные.

В протоковом раке можно увидеть истинные сосочки с хорошо определяемой фиброваскулярной основой, при ПИН микрососочки из цилиндрического секреторного эпителия без фиброваскулярной основы



- Протоковый рак – единственная неацинарная аденокарцинома, которая градируется по Глисона, и ее рекомендовано градировать по системе Глисона градацией 4, а комедокарциному и опухоль солидного строения – 5.
- Редкий ПИН-подобный вариант рекомендовано относить к градации 3.

## Прогноз

---

- Протоковая аденокарцинома является более агрессивной опухолью, по сравнению с ацинарной аденокарциномой.
- 25-40% пациентов на момент диагностики уже имеют метастазы, а 5-летняя выживаемость составляет 15-43%.
- **Даже ограниченный фокус протоковой аденокарциномы в материале биопсии является основанием к определенной терапии.** Андрогенная депривация является паллиативным методом, так как протоковый рак менее чувствителен к гормональной терапии, чем ацинарный рак.

## Лечение

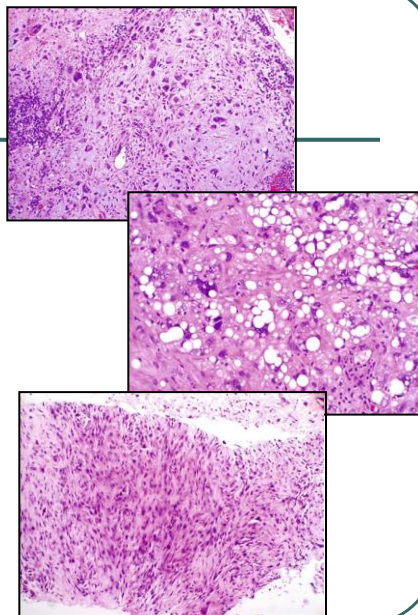
---

- Хирургическое лечение при локализованных формах
- Гормонолучевая терапия (традиционно принято было считать малую эффективность гормонолучевого лечения, что опровергнуто последними наблюдениями)
- Мультимодальный подход
- Химиотерапия при кастрационнорезистентном раке

## Саркоматоидная карцинома (карциносаркома)

- Синонимами являются карциносаркома, метапластическая карцинома, веретенноклеточная карцинома, злокачественная смешанная мезодермальная опухоль.
- Саркоматоидная аденокарцинома – редкая бифазная злокачественная опухоль в предстательной железе. В литературе описано около 100 случаев. Средний возраст пациентов около 70 лет, имеются симптомы обструкции, уровень ПСА может быть нормальным или повышенным.
- Около половины всех случаев первоначально были диагностированы как обычная ацинарная аденокарцинома, с последующей гормональной и лучевой терапией, и только позднее была верифицирована саркоматоидная карцинома.

- Опухоль состоит из карциноматозного и саркоматозного компонентов, которые смешаны в разных пропорциях. В большинстве случаев преобладает саркоматозный компонент, но может преобладать и карциноматозный.
- Карциноматозный компонент почти всегда железистый и ацинарный, описаны случаи, когда он был представлен потоковым раком, в 11 случаях – плоскоклеточным или аденоплоскоклеточным, в 3 – мелкоклеточным и 1- уротелиальным раком.
- Саркоматозный компонент часто представлен веретенноклеточными или полиморфноклеточными участками. Могут быть выявлены гетерологичные компоненты, чаще остеосаркома и хондросаркома. Иногда могут быть обнаружены поля фибросаркомы, лейомиосаркомы, ангиосаркомы и рабдомиосаркомы. Различные виды сарком могут присутствовать вместе.

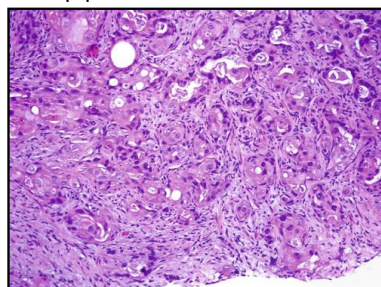


## Прогноз

- Исход при этих опухолях плохой. Средняя продолжительность жизни 3 года, 7-летняя выживаемость 14%.
- Эта опухоль локально агрессивна, часты локальные рецидивы.
- Метастазирует чаще в легкие, кости, лимфатические узлы и головной мозг, редко в кожу, печень, брюшину, надпочечник, плевру и почки. В метастазе может быть обнаружен любой из компонентов.
- Лечение хирургическое.

## Плоскоклеточный и аденоплоскоклеточный рак

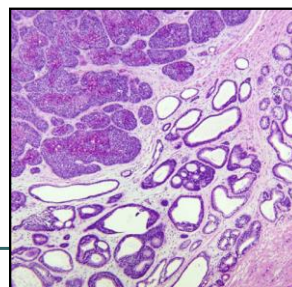
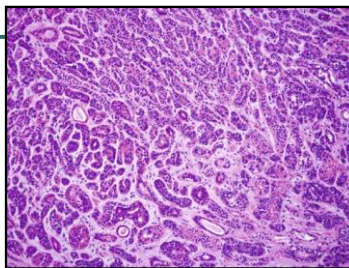
- В литературе описано 62 случая первичного плоскоклеточного и около 15 случаев аденоплоскоклеточного рака простаты. Около 10% этих случаев были диагностированы после проведенного гормонального или лучевого лечения. Клиническая картина представлена симптомами обструкции с или без гематурии, у части пациентов первоначально были диагностированы метастазы. Уровень ПСА, как правило, в пределах нормы.
- Морфологическая картина типична для плоскоклеточного рака.
- PSA при иммуногистохимическом исследовании негативен.
- В случаях аденоплоскоклеточного рака PSA и AMACR позитивны в железистом компоненте и негативны в плоскоклеточном.
- Это агрессивная опухоль, первичное лечение которой хирургическое, гормональная, лучевая и химиотерапии не эффективны.





## Базальноклеточный рак

- Описано около 80 случаев базальноклеточного рака. Термин базальноклеточный рак простаты точно указывает на происхождение опухолевых клеток.
- позитивное окрашивание 34βE12, CK7, p63 и негативное окрашивание с PSA, PSAP.
- Более 90% описанных опухолей были bcl-2 позитивны.
- Клиническая картина, как правило, представлена симптомами обструкции, уровень ПСА в пределах нормы.
- Микроскопически опухоль напоминает аденоидно-кистозный рак. Имеется выраженная десмопластическая реакция, периневральная инвазия, некрозы.



## Уротелиальный рак

- Частота первичного уротелиального рака предстательной железы составляет 0,7-2,8% от всех опухолей предстательной железы у взрослых.
- Первичный уротелиальный рак происходит из уротелия, выстилающего простатическую уретру и проксимальную часть простатических протоков.
- Вторичный уротелиальный рак наблюдается у пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, в 45% случаев в процесс вовлекаются простатические железы, особенно при мультифокальности опухоли или уротелиальной карциноме in situ.
- Реже имеется прямое прорастание инвазивного рака мочевого пузыря в предстательную железу.

## Клиническая картина

- Первичный уротелиальный рак может проявляться симптомами обструкции и гематурии. При ПРИ в большинстве случаев выявляют изменения, но не всегда. Уровень ПСА как правило в пределах нормы, однако описаны единичные случаи уротелиального рака с повышенным уровнем ПСА. В большинстве случаев диагноз верифицируется после ТУР и реже по игольной биопсии.
- Во всех случаях должна быть исключена возможность вторичного распространения рака мочевого пузыря.

## Стадирование уротелиального рака

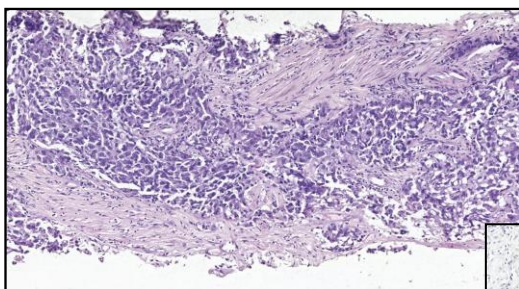
- Уротелиальная карцинома in situ может распространяться по протокам, вовлекать ацинусы и даже эякуляторные протоки и семенные пузырьки.
- При инвазии в субэпителиальную соединительную ткань опухоль следует стадировать T1, при инвазии в простатическую строму – T2.
- Инвазивный уротелиальный рак метастазирует в регионарные лимфатические узлы и кости. Костные метастазы, как правило, остеолитические.
- T<sub>is pu</sub> – карцинома in situ, вовлекающая простатическую уретру
- T<sub>is pd</sub> - карцинома in situ, вовлекающая простатические протоки
- T1 – инвазия в уретральную субэпителиальную соединительную ткань
- T2 – инвазия в простатическую строму, губчатые тела, периуретральные мышцы
- T3 – инвазия в простатическую капсулу, кавернозные тела, шейку мочевого пузыря
- T4 – инвазия в соседние органы (мочевой пузырь)

АЖС

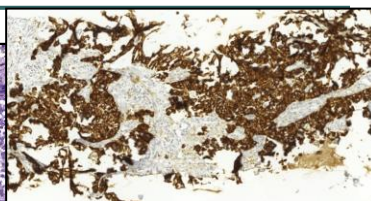
## Морфологическая картина

- Как в первичной, так и вторичной опухоли морфологическая картина и градация рака соответствуют полному спектру вариантов уротелиального рака, описанного в мочевом пузыре.
- Подавляющее большинство опухолей являются высокой степени злокачественности, связаны с компонентом *in situ*.
- Характерно педжетоидное распространение единичных клеток или групп опухолевых клеток между базальным слоем и секреторным слоем клеток.
- При распространении опухоли в протоки часто развиваются комедонекрозы.
- В инвазивном раке может быть плоскоклеточная или железистая метаплазия. Часто можно обнаружить ангиолимфатическую инвазию.

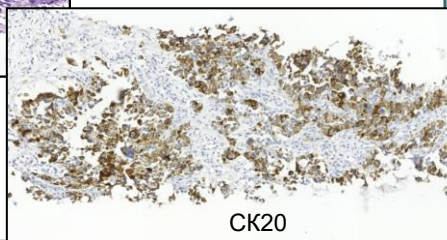
## Уротелиальный рак



Биопсия предстательной железы. Уротелиальный рак.



CK7



CK20

## Прогноз

---

- При выявлении даже неинвазивного уротелиального рака простаты рекомендована радикальная цистпростатэктомия, так как внутривузырная терапия при поражении простаты неэффективна.
- Для прогноза важно наличие стромальной инвазии. При отсутствии стромальной инвазии 5-летняя выживаемость после радикальной цистпростатэктомии 100%, при наличии инвазии – 45%.

---

Благодарю за внимание!