

Казмирова А. А., Юсупова И. Р.

Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы: структурно-биохимические сопоставления

ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России кафедра патологической анатомии, г. Челябинск

Kazimirova A. A., Usupova I. R.

Atypical small acinar proliferation and adenocarcinoma of the prostate: structural and biochemical mapping

Резюме

Цель исследования — дать морфологическую оценку спектру сочетанной патологии при аденокарциноме предстательной железы и атипичной мелкоацинарной пролиферации и сопоставить с уровнем простат-специфического антигена. Объекты исследования — 128 пациентов с диагнозом атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы и аденокарцинома предстательной железы, сформировавшие 3 группы: 1-я — 16 пациентов с диагнозом аденокарцинома; 2-я — 62 пациента с диагнозом атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы, разделенная на 3 подгруппы — с хроническим простатитом низкой, умеренной и высокой степени активности; 3-я — пациенты, с диагнозом аденокарцинома с сочетанной патологией (хронический простатит, простатическая интраэпителиальная неоплазия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы). В работе использованы гистологический и статистический методы исследования. Высокий уровень простат-специфического антигена выявляется достоверно чаще ($p < 0,05$) у пациентов с низкодифференцированным раком и градацией по Глиссону 8. Атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы в сочетании с высокоактивным хроническим простатитом дает достоверно высокий уровень простат-специфического антигена в сравнении с умеренным и низкоактивным ($p < 0,05$). Сочетание аденокарциномы с атипичной мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы дает статистически достоверно высокий уровень проста-специфического антигена, в сравнении с сочетаниями аденокарциномы с другими патологическими состояниями предстательной железы. Обнаружение рака предстательной железы на повторной биопсии у пациентов с атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы составило более чем у половины. 20 из 50 пациентов 3 группы имели сочетанную патологию — доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия, атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы и хронический простатит. У пациентов 2 группы доброкачественная гиперплазия предстательной железы обнаруживалась в 29 биоптатах из 62.

Ключевые слова: атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы, рак предстательной железы, простат-специфический антиген

Summary

The purpose of the research is to give a morphological assessment of the range of comorbidity with adenocarcinoma of the prostate and atypical small acinar proliferation and to compare with the level of prostate-specific antigen. The objects of study were 128 patients with atypical small acinar proliferation of the prostate and adenocarcinoma of the prostate. We classified patients into 3 groups: 1st group — 16 patients diagnosed with adenocarcinoma, with very high levels of total prostate-specific antigen more than 100 ng/ml; group 2nd group — 62 patients diagnosed with atypical small acinar proliferation divided into 3 subgroups with chronic prostatitis low activity, moderate activity, a high degree of activity; 3rd group — patients with a diagnosis of adenocarcinoma with combined pathology (chronic prostatitis, prostatic intraepithelial neoplasia, benign prostatic hyperplasia, atypical small acinar proliferation of the prostate). In the paper, we used histological and statistical research methods. High levels of prostate-specific antigen are detected significantly more frequently ($p < 0,05$) in patients with poorly differentiated cancer and gradation by Gleason 8. atypical small acinar proliferation in combination with chronic prostatitis high degree of activity gives a reliably high level of total prostate-specific antigen in comparison with prostatitis moderate and low activity ($p < 0,05$). The combination of adenocarcinoma with atypical small acinar proliferation gives a statistically high level

of prostate-specific antigen in comparison combination adenocarcinoma with other pathological conditions of the prostate. Detection chronic prostatitis on repeat biopsies in patients with atypical small acinar proliferation. amounted to more than half. Among comorbidities leading position was occupied by, benign prostatic hyperplasia. 20 of the 50 patients in group 3 had a comorbidity in the form of, benign prostatic hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, atypical small acinar proliferation and chronic prostatitis. In patients 2 groups of, benign prostatic hyperplasia was detected in 29 samples from 62.

Key words: atypical small acinar proliferation of prostate, prostate cancer, prostate-specific antigen

Введение

Рак простаты (РП) является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин, занимая второе место после рака легких [1] в структуре смертности от рака и составляя 12 %, а по некоторым данным и 21% [2] всех злокачественных новообразований у мужчин [3]. Учитывая, что частота РП неуклонно растет, особенно среди мужчин старше 50 лет [2], актуальность диагностики ранних, локализованных форм не вызывает сомнений [1].

От 1,5 до 5,3 % всех биоптатов простаты содержат единичные очаги из мелких ацинарных структур (рис. 1 - *этой и другие рисунки к статье см. на специальной цветной вставке журнала - прим. ред.*), вызывающих подозрение на рак, но не достигающих диагностического «порога». Эти очаги атипической мелкоацинарной пролиферации (АМАП) при дальнейшем исследовании в 43 % оказываются участками аденокарциномы [4].

Атипическая мелкоацинарная пролиферация представляет собой группу гиперпластических, атрофических и пренеопластических морфологических изменений, включая атипическую аденоматозную пролиферацию, по клиническому значению приравненную к простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (ПИН3) [5]. Основные причины применения этого термина, согласно исследованиям D. G. Bostwick и J. Meiers (2008), следующие: чрезвычайно малое количество неопластических желез, противоречивые гистологические или иммуногистохимические данные, а также недостоверная морфологическая картина, например, вследствие артефактов изготовления препарата, ПИН высокой степени, реактивных изменений эпителия воспалительного характера, повреждения ткани [6]. Сходство гистоархитектоники с мелкоацинарной аденокарциномой, требует применения дополнительных методов клинико-морфологического исследования для верификации диагноза и своевременного назначения адекватного лечения [7]. Дифференциальная диагностика ПИН высокой степени должна проводиться с встречающимися в гистологическом материале участками нормальных анатомических структур (семенные пузырьки, железы центральной зоны простаты), реактивными воспалительными, метастатическими, гиперпластическими изменениями и раком [8].

Сегодня патологоанатомы используют термин «атипическая мелкоацинарная пролиферация» не для диагностики злокачественности, а для определения диагностической категории достаточно широкого круга лиц [9]. Железы при АМАП имеют вид очаговой атрофии, но отсутствуют такие важные характеристики как увеличение ядра, недостаточное количество клеток с гиперх-

ромными ядрами, сомнительные признаки воспаления, а также схожесть с аденозом (рис. 2). Необъяснимые дегенеративные изменения и гиперхромазия в ацинусах, а также небольшой очаг желез, с отсутствием экспрессии базальных клеток при иммуногистохимической окраске, может быть также расценен как АМАП. D. G. Bostwick and J. Meiers предложили обнаруженные мелкоацинарные очаги, противоречащие морфологическим характеристикам и иммуногистохимическим результатам, обозначать как гистологический артефакт. Есть исследования, в которых предварительный диагноз АМАП занимал лидирующее место среди патологии простаты, в числе которых находилась и аденокарцинома. Наличие АМАП не дает доктору возможность сделать конкретный вывод о доброкачественности или злокачественности данных изменений и делает процедуру проведения повторной биопсии необходимостью [10]. Исследование D. G. Bostwick and J.Meiers (2008) показало, что АМАП в большинстве случаев на повторной биопсии определялся как РПЖ [6] P. A. Humphrey (2003) утверждает, что лишь в 43% случаях [4]. Считается, что АМАП является предиктором рака и результаты повторной биопсии, действительно подтверждают наличие инвазивного рака. Структурные и цитологические признаки в АМАП не позволяют выставить конкретный диагноз, поэтому данную патологию относят к диагностической категории, но не к специальному гистологическому диагнозу. Проведение большого количества гистологических исследований является диагностической необходимостью. Внесение конкретности в диагноз АМАП может оградить пациентов от повторной биопсии. K. A. Iczkowski et al.(2006) разделял АМАП, обнаруженную на биопсии, на 2 большие категории: 1 — достаточное количество атипичных желез в биоптате, но недостаточное количество цитологических и структурных критериев для постановки диагноза РПЖ; 2 — наличие клеточного атипии, но дефицит морфологического субстрата [11]. К критериям АМАП относят: увеличение размера и количества ядрышек, наличие в просвете протоков муцинозного секрета голубого цвета, кристаллоидов и эозинофильного аморфного вещества, коллагеновых микроузлов, гломерулярных телец и определение периневральной инвазии [12, 13]. Для прогнозирования рака в последующем этим автором также было предложено деление АМАП на три категории: "в пользу доброкачественных изменений, неопределенного характера и в пользу карциномы". На повторной биопсии РПЖ выявлялся в 20%, 25% и 60% соответственно [6]. T. Y. Chan, J. I. Epstein (1999) среди АМАП обнаружили 61% биопсий с РПЖ, 33% с доброкачественными процессами [14], но, по мнению V. Scattoni et al. (2005),

данная субклассификация слишком относительна для использования экспертами-диагностами [7]. Исследования, базирующиеся на скрининге уровня общего простатспецифического антигена (ПСА) сыворотки крови продемонстрировали, что приблизительно 9% мужчин без каких-либо клинических проявлений имеют повышение концентрации ПСА, но только у одной трети обнаруживается злокачественное поражение простаты при первичном исследовании [15]. Вопрос в том, имеют ли остальные две трети пациентов с одной негативной биопсией в анамнезе повышение уровня ПСА из-за ДГПЖ, воспалительного процесса в простате или за счет ранее не выявленного рака, локализующегося в периферических отделах и переходной зоне железы [16]. Большое значение имеет правильная интерпретация уровня общего ПСА, от чего зависит дальнейшая тактика обследования. Точные диагностические критерии для диагностики АМАП до сих пор не описаны.

Цель исследования — дать морфологическую оценку спектру сочетанной патологии при аденокарциноме предстательной железы и атипичной мелкоакцинарной пролиферации и сопоставить с уровнем простатспецифического антигена.

Материалы и методы

Объектами исследования являлись: документация (направления на гистологическое исследование форма №014/у-07), клинические данные – уровень ПСА и биопсийный, операционный материал тканей предстательной железы 128 пациентов отделения лучевой диагностики Челябинского областного клинического онкологического диспансера, Челябинского областного патологоанатомического бюро за 2012-2013гг. При направлении на тонкоигольную трепан-биопсию предстательной железы исследуемым пациентам в стационаре по клиническим данным был выставлен диагноз «доброкачественная гиперплазия предстательной железы, рак» или «рак предстательной железы». Для формирования выборок были разработаны критерии включения пациентов в исследование и критерии исключения из него.

Критериями включения являлись: 1) верифицированный диагноз аденокарциномы и атипичной мелкоакцинарной пролиферации предстательной железы; 2) метод получения морфологического субстрата – тонкоигольная трепан-биопсия и операционный материал.

Критериями исключения являлись: 1) пациенты с метастазами; 2) наличие химио – или лучевой терапии в анамнезе жизни и заболевания.

Возраст больных составлял $Me = 69$ лет (41-86), уровень общего ПСА колебался от $Me = 20,091$ нг/мл (1,8-591). Всего исследовано 370 биоптатов с учетом рекомендации Международной гистологической классификации, предложенной экспертами ВОЗ под руководством Ф. К. Mastof (1980), а также Классификацией опухолей ВОЗ (2004): гистологический тип, степень дифференцировки. Морфологическая оценка степени злокачественности осуществлялась по Глисон (1996). При этом оценивалась локализация опухолевого поражения, про-

тяженность опухоли в материале, гистологический тип опухоли, степень злокачественности, а также наличие, состав воспалительного инфильтрата, выраженность воспалительного процесса, зоны склероза, очаговой гиперплазии паренхимы, атрофии, кистозная трансформация и нодозная аденоматозная гиперплазия. Результаты гистологического исследования биоптатов сопоставлялись с заключениями клинического обследования пациентов.

В результате для проведения анализа было сформировано 3 группы: 1 группа – пациенты с диагнозом аденокарциномы, 2 группа – пациенты с диагнозом АМАП ПЖ, 3 группа – пациенты с диагнозом аденокарциномы с сочетанной патологией предстательной железы (ХП, ПИН, ДГПЖ, АМАППЖ). В работе использован гистологический метод морфологического исследования. Морфологические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (зав. кафедрой – доктор мед. наук, профессор Е. Л. Казачков). Фрагменты тканей предстательной железы фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина на 24 часа. Далее материал обезжировали, обезжирили и заливали в парафин в гистологическом автомате по общепринятой методике. Окрашивали гематоксилином и эозином. Клиническое исследование пациентов включало в себя определение уровня общего ПСА, референтные пределы которой составляли от 1,8 до 591 нг/мл.

Для расчетов использован статистический пакет лицензионных программ Microsoft Excel, для операционной системы Windows XP и Statistica 6,0. Вариационный анализ осуществляли с помощью критерия Манна – Уитни, а также критерия Фишера. Так как распределение не являлось нормальным, применяли медиану и интерквартильный размах. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Просмотр микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axioscop 40 («Carl Zeiss Jena», Германия).

Результаты и обсуждение

Из 128 пациентов у 16 (12,5%) обнаружена аденокарцинома, у 62 (48,4%) — АМАП, у 50 (39,1%) — аденокарцинома с сочетанной патологией предстательной железы (ХП, ПИН, ДГПЖ, АМАППЖ).

Первая группа пациентов с аденокарциномой включала в себя 16 человек, возраст пациентов $Me = 66$ лет (56-79), уровень ПСА $Me = 150$ нг/мл (100-591). У 15 больных данной группы отмечена низкая степень дифференцировки аденокарциномы (рис. 3), у одного — умеренная; среднее значение по Глисон составило 8 (рис. 5).

Во второй группе АМАП обнаружена у 62 мужчин. Возраст пациентов $Me = 67,5$ лет (49-78), уровень ПСА $Me = 12,8$ нг/мл (2,1-120). В результате гистологической оценки отмечено, что в биопсийных образцах второй группы прослеживаются морфологические признаки ХП. В связи с этим было сформировано 3 подгруппы, характеризующиеся различной степенью активности воспалительного процесса. Распределение пациентов по возрасту в подгруппах было следующим: 1-я — $Me = 71$ год (55-

71) лет, во 2-й — $Me = 66,5$ лет (53-76), в 3-й — $Me = 60$ лет (49-64).

Данные об уровне общего простат-специфического антигена между подгруппами представлены в табл. 1.

Установлено, что уровень общего простат-специфического антигена достоверно выше в 3 подгруппе, чем в 1-й и 2-й ($p = 0,02$).

Характер сопутствующей патологии в биопсийных образцах атипичной мелкоацинарной пролиферации предстательной железы с различной активностью воспалительного процесса при хроническом простатите представлен в табл. 2.

Сравнение полученных результатов показало, что такие патологические состояния как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия, рак предстательной железы встречаются с разной частотой — у 43, 20 и 3 пациентов соответственно. ДГПЖ регистрировалась чаще у пациентов с АМАП в сочетании с хроническим простатитом низкой степени активности воспалительного процесса, чем при сочетании АМАП с хроническим простатитом умеренной и высокой активности. Однако сочетание ПИН с ДГПЖ, наоборот, выявлялось чаще у пациентов с умеренной активностью воспаления, чем с низкой. При этом между тремя группами пациентов установлены статистически достоверные различия ($p=0,0001$). Третья группа включила в себя 50 человек, возраст мужчин $Me = 67$ лет (55-79), уровень ПСА $Me = 16$ нг/мл (4,9-48,5), среднее значение по Глисон составил 6.

При анализе данных 3 группы (табл.3) установлено, что средний возраст, средний уровень ПСА, степень дифференцировки и индекс по Глисон не имеют различий, кроме сочетания аденокарциномы с атипичной мелкоацинарной пролиферацией предстательной железы, где уровень ПСА $Me = 24$ нг/мл (5,3–25), что статистически достоверно выше ($p = 0,005$) в сравнении с другой сочетанной патологией. Таким образом, можно предположить, что степень злокачественности влияет на уровень ПСА. Уровень ПСА достоверно выше при АМАП в сочетании с ХП низкой степени активности в сравнении с умеренной и высокой активностью воспалительного процесса. Сочетанная патология в виде ДГПЖ, ПИН встречаются как при АМАП, так и при аденокарциноме, причем в одинаковых количествах. Однако ХП при аденокарциноме выявлен у 34 мужчин из 50, а при АМАП у всех 62. При низкоактивном ХП ДГПЖ выявляется в наибольшем количестве у 24 пациентов из 41 в сравнении с ХП умеренной и высокой активностью воспаления — 3 из 17, и 2 из 4 соответственно.

Применение простат - специфического антигена (ПСА) в клинической практике значительно улучшает диагностику рака предстательной железы. Это наиболее часто используемый опухолевый маркер для диагностики рака предстательной железы. Увеличение уровня ПСА в крови служит маркером предопухолевых поражений или свидетельствует о наличии злокачественного новообразования, которое не проявило себя клинически [7]. В литературе отмечено, что другая патология предстатель-

ной железы, например, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), хронический простатит (ХП), также может оказывать влияние на повышение уровня ПСА [2]. В нашем исследовании установлено, что высокий уровень ПСА выявляется достоверно чаще ($p = 0,02$) у пациентов с низкокодифференцированным раком, и с градацией по Глисон 8. Поэтому подозрение на рак предстательной железы при ректальном осмотре, в сочетании с повышенным уровнем ПСА, служит показанием к проведению биопсии. P. G. Borboroglu et al. (2001) доказали в своих исследованиях, что уровень ПСА, значим для проведения повторной биопсии [17]. Также нами установлено, что наличие АМАП в сочетании с хроническим простатитом высокой степени активности тоже дает достоверно высокий уровень общего ПСА ($p = 0,02$) в сравнении с простатитом умеренной и низкой степени активности. Сочетание аденокарциномы с АМАП дает статистически достоверно высокий уровень ПСА ($p = 0,005$) в сравнении с сочетаниями аденокарциномы с другими патологическими состояниями предстательной железы. При выявлении очагов АМАП пациентам рекомендовано выполнение повторной биопсии в течение 3 – 6 месяцев от первоначальной биопсии, независимо от уровня ПСА [18], ввиду того, что данный диагностический критерий не даёт возможности верифицировать окончательный диагноз. Возможно, это материал, не взятый в полном объеме, — в биоптат не попадает оценка аденокарциномы [19], либо его неадекватная оценка вследствие наличия артефактов, возникших при изготовлении препаратов, реактивных изменений эпителия воспалительного характера или повреждение ткани при заборе материала [20-24]. При повторной биопсии, образцы ткани должны быть взяты именно из тех мест, где была обнаружена АМАП [25,26]. Однако польза от проведения повторной биопсии является спорной (табл. 4). Пяти пациентам из 2-й группы с АМАП была проведена повторная биопсия, с разницей в 1 месяц между первой и второй биопсией, только в трёх случаях из пяти подтвердился диагноз аденокарциномы умеренной степени дифференцировки. Риск обнаружить рак при повторной биопсии с АМАПЖ — 58% [5]. В нашем исследовании рак при повторной биопсии был обнаружен у 3 больных из 5. Выполнение третьей биопсии и последующих биопсий осуществляют лишь при изменении клинических данных, в первую очередь ПСА. D. Keetch et al. (1994) указывают, что частота выявления РПЖ при первой биопсии составляет 34%, при второй 19%, третьей и четвертой биопсии простаты — от 7 до 8%. Таким образом, около 96% случаев рака диагностируются при проведении двух систематических биопсий простаты [20]. Третья и четвертые биопсии должны планироваться для больных с высокими показателями ПСА (>20 нг/мл) или высокой скоростью прироста ПСА. Рекомендуемый авторами интервал для серийных биопсий простаты при сохранении показаний к данному виду диагностического исследования считается равным 6 месяцам [27]. Сочетанная патология, где лидирующую позицию занимает ДГПЖ,

является одним из важных параметров в прогнозировании дальнейшей тактики ведения данных пациентов. Ведущая позиция ДГПЖ всё же объяснима ввиду возраста данной группы исследуемых пациентов. Возраст не является диагностическим критерием для выявления патологии предстательной железы, но есть данные, что РПЖ с низкой степенью дифференцировки чаще выявляется у пожилых пациентов, причем, с диагностированными ранее ПИН или АМАП. V. Scattoni et al. (2005) заявили, что сочетание ПИН и АМАП в биопсии простаты является важным прогностическим фактором и имеет большую ценность для выявления РПЖ [7]. J. I. Epstein и M. Herawi (2006), проведя ретроспективный анализ тканевых образцов амбулаторных пациентов, среди которых с ПИН было 3754 мужчины, а с АМАП — 2762, выявили, что сочетание РПЖ с ПИН составило 24%, а с АМАП 41% [23]. Исследования V. Scattoni et al. (2005) определили наличие ассоциации РПЖ с АМАП — 21,9%, в комбинации АМАП и ПИН — 6,8%. При проведении повторной биопсии РПЖ и АМАП были выявлены в 43,8%, сочетание АМАП, ПИН и РПЖ — в 41,4% [7]. W.A. Sakr et al. (2001) сообщали, что ПИН выявляется в 63—94% случаев в ассоциации с РПЖ и в 25—43% случаев в ассоциации с ДГПЖ [28]. D.G. Bostwick et al. (1987) информируют о наличии ПИН в 100% простат с РПЖ [29]. J.E. McNeal et al. (1998) выявили ПИН в 81% простат без рака и в 46% — с раком [30]. В нашем исследовании из 50 пациентов 3-ей группы РПЖ ассоциировался с ПИН — 21 человек, а с ДГПЖ — 45, что отличается от данных представленных в литературе. У 62 пациентов 2-й группы, где АМАП в ассоциации с ПИН (рис. 6), обнаружен у 20 мужчин с ХП низкой и умеренной степени активности, а АМАП с ДГПЖ (рис. 4) у 32 мужчин. Причем, в подгруппе с низкоактивным ХП выявлено 27 пациентов, что не имеет отличий с литературными данными, по которым слабоактивное воспаление или его отсутствие является характерным для ДГПЖ [2]. Наличие АМАП или ассоциация АМАП и ПИН, указывает на высокий риск ложноотрицательных результатов в биопсии, т. к. есть данные, что при проведении повторной биопсии через 6 месяцев в последующем выявлен РПЖ [31]. P. I. Karakiewicz et al. (2007) установили в своем исследовании обратную корреляцию хронического воспаления с ПИН и РПЖ и более частую ассоциацию с ДГПЖ, но при этом не учитывалась степень выраженности воспаления [32]. В нашем исследовании ХП при РПЖ в сочетании с ДГПЖ и ПИН был умеренной степени активности. W.G. Nelson et al. (2004) указывают, что очаги ПВА, содержащие активные клет-

ки воспаления и пролиферирующие эпителиоциты, скорее всего, являются предшественниками ПИН и РПЖ [33]. K. A. Iczkowski et al. (1998) указывали в своих исследованиях, что возраст, уровень сывороточного ПСА, цифровое ректальное исследование, количество доброкачественных желез тоже не являются предикторами РПЖ [34]. Данное утверждение согласуется с результатами нашего исследования, где средний возраст, средний уровень ПСА, степень дифференцировки и индекс по Глиссону не имеют существенных различий, кроме сочетания аденокарциномы с АМАП, где уровень ПСА — 24 (5,3–25), что статистически достоверно выше ($p = 0,005$) в сравнении с другой сочетанной патологией.

Заключение

Таким образом, в результате исследования установлено:

1. Степень злокачественности аденокарциномы может оказывать влияние на уровень простатспецифического антигена.
2. Сочетанная патология в виде доброкачественной гиперплазии предстательной железы, простатической интраэпителиальной неоплазии встречаются как при атипичной мелкоочаговой пролиферации, так и при аденокарциноме, причем в одинаковых пропорциях.
3. Хронический простатит при атипичной мелкоочаговой пролиферации обнаруживается в 100% биопсийного материала.
4. Достоверно часто при аденокарциноме выявляется хронический простатит.
5. Доброкачественная гиперплазия предстательной железы при низкой степени активности хронического простатита выявляется у половины пациентов и в единичных случаях при умеренной и высокой активности воспаления.

На сегодняшний день АМАП продолжает оставаться актуальной проблемой. Несмотря на наличие большого числа научных публикаций, мнений, сохраняется много нерешенных вопросов в отношении данного морфологического феномена, что требует усовершенствования алгоритма ведения и наблюдения пациентов с атипичной мелкоочаговой пролиферацией. ■

Казмирова А. А., Юсупова И. Р., ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России кафедра патологической анатомии, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Юсупова И. Р., г. Челябинск, Варненская 10, 89517820026, ira.usupova@mail.ru 2

Литература:

1. Polat K., Tьzel E., Aktepe F. et al. Investigation of the incidence of latent prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in an autopsy series of Turkish males. Turkish Journal of Urology. 2009; 35: 96-100.
2. Burkhard F. C., Bader P., Schneider E., Markwalder R., Studer U. E. Reliability of preoperative values to determine the need for lymphadenectomy in patients with prostate cancer and meticulous lymph node dissection. Eur Urol. 2002; 42: 84-92.
3. Федорина Т. А., Полетаева С. В. Особенности диагностики рака простаты по биопсийному материалу. Саратовский научно-медицинский журнал. 2013; Т. 9: 632-636.

4. Humphrey P. A. Focal glandular atypia. Prostate Pathology. Chicago, IL: ASCP Press. 2003; 218-225.
5. Moore C. K., Karikehalli S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol. 2005; 173: 70-72.
6. Bostwick D. G., Meiers I. Neoplasia of the prostate. In: Bostwick D. G., Cheng L., editors. Urologic Surgical Pathology. 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008. p. 462-468.
7. Scattoni V., Roscigno M., Freschi M. et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. Urology. 2005; 66: 1043-7.
8. Girasole C. R., Cookson M. S., Putzi M. J. et al. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferation, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implication for cancer detection and biopsy strategy. J Urol. 2006; 175: 929-933.
9. Mearini L., Costantini E., Bellezza G. et al. Is there any clinical parameter able to predict prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation? Urol Int. 2008; 81: 29-35.
10. Dickinson S. I. Premalignant and Malignant Prostate Lesions:
 1. Pathologic Review. Cancer Control. 2010; 17.
11. Iczkowski K. A. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 835-43.
12. Varma M., Lee M. W., Tamboli P. et al. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126: 554-561.
13. Bostwick D. G., Meiers I. Atypical small acinar proliferation in the prostate. Clinical significance in 2006. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130: 952-957.
14. Chan T. Y., Epstein J. I. Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer. Urology. 1999; 53: 351-5.
15. Brausi M., Castagnetti G., Dotti A. et al. Immediate radical prostatectomy in patients with atypical small acinar proliferation. Over treatment? J Urol. 2004; 172: 906-8.
16. Djavan B., Remzi M., Schulman C. C., Marberger M., Zlotta A. R. Repeat prostate biopsy: Who, How and When?: A review. Europ. Urol. 2002; 42(2): 93-103.
17. Borboroglu P. G., Sur R. L., Roberts J. L., Amling C. L. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. J Urol. 2001; 166: 866-70.
18. Ramey J. R., Halpern E. J., Gomella L. G. Further commentary: ultrasonography and biopsy of the prostate. In: Wein A. J., Kavoussi L. R., Novick A. C., Partin A. W., Peters C. A., editors. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007. p. 2883-95.
19. Kim K. H., Kim Y. B., Lee J. K. et al. Korean Pathologic Results of Radical Prostatectomies in Patients with Simultaneous Atypical Small Acinar Proliferation and Prostate Cancer. J Urol. 2010; 51: 398-402.
20. Iczkowski K. A., MacLennan G. T., Bostwick D. G. Atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy in prostate needle biopsies: clinical significance in 33 cases. Am J Surg Pathol. 1997; 21(12): 1489-95.
21. Leite K. R., Camara-Lopes L. H., Cury J. et al. Prostate cancer detection at rebiopsy after an initial benign diagnosis: results using sextant extended prostate biopsy. Clinics (Sao Paulo). 2008; 63(3): 339-342.
22. Montironi R., Scattoni V., Mazzucchelli R. et al. Atypical foci suspicious but not diagnostic of malignancy in prostate needle biopsies (also referred to as "atypical small acinar proliferation suspicious for but not diagnostic of malignancy"). Eur Urol. 2006; 50(4): 666-674.
23. Epstein J. I., Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. J Urol. 2006; 175 (3 pt 1): 820-834.
24. Mallun E., Gil P., Sancho C., Jesus G. M. et al. Atypical small acinar proliferation: review of a series of 64 patients. Scand J Urol Nephrol. 2006; 40(4): 272-275.
25. Moore C. K., Karikehalli S., Nazeer T. et al. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. J Urol. 2005; 173: 70-2.
26. Hong Y. M., Lai F. C., Chon C. H., McNeal J. E., Presti J. C. Jr. Impact of prior biopsy scheme on pathologic features of cancers detected on repeat biopsies. Urol Oncol. 2004; 22: 7-10.
27. Keetch D. W., Catalona W. J., Smith D. S. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. J. Urol. 1994; 151: 1571-1574.
28. Sakr W. A., Partin A. W. Histological markers of risk and the role of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. Urology. 2001; 57(4 Suppl 1): 115-120.
29. Bostwick D. G., Brawer M. K. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. Cancer (Philad.). 1987; 59: 588-794.
30. McNeal J. E. Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. Semin Ultrasound CT MR. 1998; 9: 329-334.
31. Aganovic D., Prcic A., Kulovac B., Hadziomanovic O. Prostate Cancer Detection Rate and the Importance of Premalignant Lesion in Rebiopsy. MED ARH. 2011; 65(2).
32. Karakiewicz P. I., Benayoun S., Begin L. R., Duclos A. Chronic inflammation is negatively associated with prostate cancer and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. Int J Clin Pract. 2007; 61(3): 425-30.
33. Nelson W. G., De Marzo A. M., De Weese T. L. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. J Urol. 2004; 172 (5Pt 2): 6-11.
34. Iczkowski K. A., Bassler T. J., Schwob V. S. et al. Diagnosis of "suspicious for malignancy" in prostate biopsies: predictive value for cancer. Urology. 1998; 51: 749-57.

Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы:
структурно-биохимические сопоставления

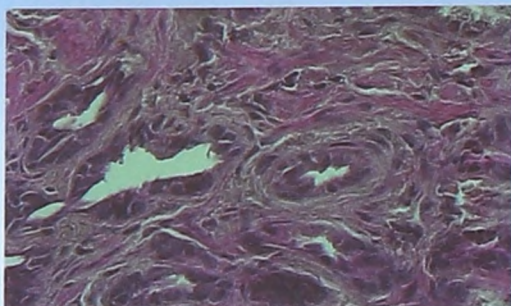


Рисунок 1. Атипичная мелкоацинарная пролиферация: мелкие очаги атипичных желез, эпителиоциты желез с умеренной атипией, несколькими ядрышками, цитоплазма бледная. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

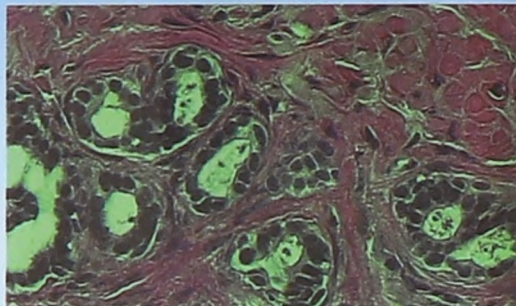


Рисунок 2. Атипичная мелкоацинарная пролиферация: структурная железистая атипия, увеличение и гиперхромазия ядра и ядрышек, наличие пенистого секрета в просвете желез. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

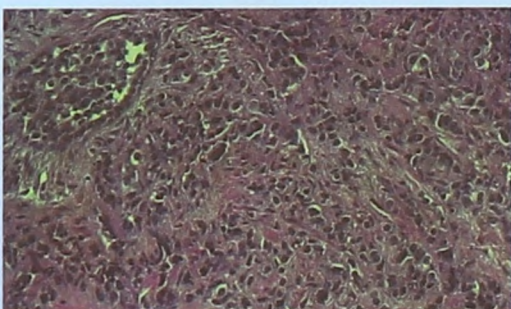


Рисунок 3. Аденокарцинома предстательной железы, низкая степень дифференцировки, градация по Глиссону 8. В полях зрения круглые и неправильные по очертаниям кривозонные опухолевые структуры с низким ядерно-цитоплазматическим соотношением. Ядра гиперхромные, причудливой формы. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$

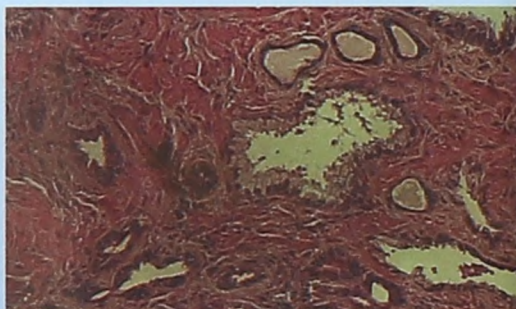


Рисунок 4. Атипичная мелкоацинарная пролиферация в сочетании с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В поле зрения несколько желез с существенной атрофией. Невозможно оценить атипию ядра и наличия ядрышек. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

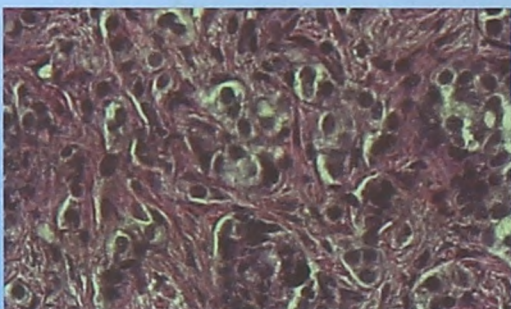


Рисунок 5. Аденокарцинома предстательной железы, низкая степень дифференцировки, градация по Глиссону 8. Низкое ядерно-цитоплазматическое соотношение, ядра гиперхромные, неправильной формы с неотчетливо визуализируемыми, но в большинстве случаев с увеличенными ядрышками. Изредка наблюдаются гигантские уродливые ядрышки. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 400$

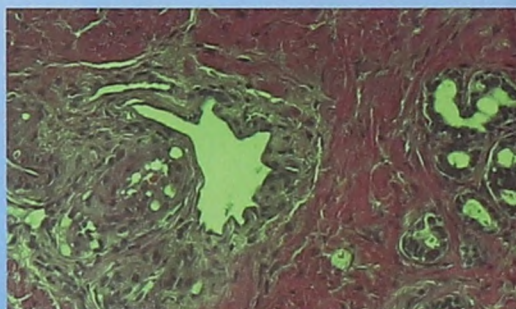


Рисунок 6. Атипичная мелкоацинарная пролиферация в сочетании с простатической интраэпителиальной неоплазией высокой степени. В поле зрения группа желез с признаками архитектурной и тканевой атипией. В просвете данных желез наличие пенистого секрета, ядерная гиперхромазия. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$