

ЗНАЧИТЕЛНИ ДИАГНОСТИЧНИ ПРОБЛЕМИ В НЕЗНАЧИТЕЛНАТА ПЛОЩ НА ИГЛЕНА ПРОСТАТНА БИОПСИЯ

Свитлана Бачурска, Веселин Беловеждов

Катедра по обща и клинична патология, Медицински Университет - Пловдив, Отделение по клинична патология, УМБАЛ "Свети Георги", гр. Пловдив, svitba@gmail.com

MAJOR DIAGNOSTIC PROBLEMS IN MINOR SPECIMEN OF PROSTATE NEEDLE BIOPSY

Svitlana Bachurska, Veselin Belovezhdov

Department of General and Clinical Pathology, Medical University-Plovdiv, Pathology Department, University Hospital "St. George", Plovdiv, svitba@gmail.com

ABSTRACT

Prostate cancer (PC) is the most frequent cancer occurring among men population and it holds the sixth place in the cancer mortality worldwide. There are four main diagnostic methods in the PC detection: rectal examination, ultrasound, serum prostate specific antigen (PSA) study and biopsy. Rarely first two define the diagnosis outright. The elevated PSA levels could be found not only in the PC. Therefore the biopsy performance is the only definitive diagnostic method. Modern uropathology offers four possibilities for the prostate needle biopsy interpretation: benign prostate tissue, atypical small glandular proliferations, prostate intraepithelial neoplasia and PC. But the small amount of the tissue often makes difficult histological analysis of the biopsy. Some benign morphological processes could imitate cancer and other non-malignant at first glance are appearing to be cancer indeed. In these particular cases an immunohistochemical study (IHC) is extremely helpful. The most frequently used IHC markers are high molecular weight cytokeratin (HMWCK) 34 β E12 and α -methyl-Co-enzyme reductase (AMACR), which help to solve a lot of the difficult cases. Even though, problems with IHC interpretation are still occurring. These statements suggest the necessity of the development and research of the novel IHC markers in diagnosing of controversial prostate needle biopsies.

Key words: *prostate needle biopsy, histology, immunohistochemistry.*

Епидемиология

Простатният карцином (ПК) е третия най-често диагностициран тумор при мъжете след рака на белия дроб и стомаха; в световен мащаб заема челното шесто място сред неоплазиите [1]. Нивото на заболяемостта в България е 36 на 100 000 за мъже до 55-годишна възраст, 85 на 100 000 за мъже до 60-годишна възраст, 400 на 100 000 за мъже до 70-годишна възраст. Счита се, че 70% от мъжете над 80-годишна възраст имат рак на простатната жлеза [2]. Високата честота на карцинома на простатата е главната причина за засилен научно-изследователски интерес към това заболяване.

Клинични методи за изследване

Диагностиката на ПК се основава на четири основни метода: а/ ректално туширане, б/ ехография, в/ изследване на серумното ниво на простатния специфичен антиген (ПСА), г/трансректална иглена биопсия. Първите два, рутинни от години, рядко са основание за категорична диагноза – не винаги увеличената жлеза, дифузно или огнищно се дължи на туморен процес. Стойностите на ПСА са важен критерий. Повишеното му ниво обаче не е задължително да се дължи на ПК. Наличието на възпаление, диагностични или терапевтични манипулации травмиращи жлезата също водят до увеличаване на серумното ниво на антигена. От друга страна не е рядкост при ПК да има нормални нива на ПСА [3].

Морфологична диагностика

Биопсичното изследване остава решаващия метод за поставяне на диагнозата. Въз основа на него се планира лечението, от него зависи прогнозата и преценката за преживяемостта. Биопсията е трансректална, за предпочитане секстантна и се осъществява под ултразвуков контрол [4]. Тъканният материал е с ограничен обем, но в повечето случаи е достатъчен за интерпретация.

Съгласно становището на съвременната уропатологията възможни са следните четири хистологични квалификации на иглен биоптат или съчетание на някои от тях: а/ бенигна (доброкачествена) простатна тъкан, б/ атипична дребноацинарна пролиферация (АДАП), в/ високостепенна простатна интраепителна неоплазия (вПИН), г/ ПК [5,6]. Клиничното поведение е различно при различните квалификации на отклонения от нормата. АДАП, особено при наличие на възпаление и/или атрофични промени, се смята за факултативна преканцероза. Поведението при нея се свежда до наблюдение, физикални прегледи, следене нивото на ПСА и по преценка повторна иглена биопсия [5,6]. ПИН се смята за процес предшествуващ ПК. Той се открива нерядко в съседство с туморната тъкан. Продължителното наблюдение установява, че 30% от пациентите с вПИН развиват по-късно карциноми (облигатна преканцероза). Затова при тази диагноза повторната биопсия, взета до 6 месеца., е задължителна [5,6]. Диагностицирането на ПК налага оперативно лечение при липса на противопоказания.

Имунохистохимично изследване

Хистологичната преценка на малкия по площ иглен материал не винаги е лесна дори за опитни патолози. Много морфологични отклонения, както и нормални структури удивително наподобяват, но не са карцином. Други, на пръв поглед доброкачествени лезии, всъщност са туморни прояви. Тези примери аргументират важното значение на съвременните методи за диагностициране на туморите. Най-често използваните имунохистохимични (ИХХ) маркери в простатна диагностика са :

- високомолекулярен цитокератин (HMW Cytokeratin) 34 βE12 - маркира цитоплазмата на базалните клетки; не се експресира в туморни клетки;
- алфа-метил-ацил-А-коензим-рацемаза (AMACR) - позитивира цитоплазмата на неопластичните клетки [5].

Приложението на тези маркери е свързано със стремежа да се намерят категорични хистологични доказателства за наличие на карцином.

Не рядко обаче възникват проблеми при интерпретирането на ИХХ резултати на фокуси на атипични жлези при иглена простатна биопсия. Например: огнищна атрофия на иглена биопсия в 24% от случаите има същия ИХХ профил както и ПК [7,8]. В съответно 17 %, 21 % и 64% атипичната аденоматозна хиперплазия (аденоза), бенигната простатна тъкан и крибриформената хиперплазия демонстрират експресия на AMACR [7,9]. От друга страна конвенционалният ПК е негативен за AMACR в около 20% от случаите, докато морфологичните му варианти като псевдохиперпластичен и такъв с "пенести" жлези - в до 30 - 40% [10]. Също така има съобщения за абнормна експресия на високомолекулен цитокератин в случаи с ПК [11].

Тези данни подсказват за растяща нужда от откриване, проучване и прилагане в клинична практика на нови биомаркери, подходящи за спорните, съмнителни и неразрешими с досегашните методи диагностични случаи при простатни биопсии.

Нови генетични маркери

С тази цел в последно време се разработват различни нови маркери. Такъв е и ERG - Erythroblastosis E26 Rearrangement Gene. Той е представител на семейството гени, кодиращи еритробласт трансформиращи специфични транскрипционни фактори (ETS - erythroblast

transformation-specific) с честа експресия при ПК. Механизмът на свръхекспресия на ERG е следствие на повтарящо се генно сливане, включващо ERG и андроген-представящ ген TMPRSS2 (Transmembrane Protease Serine 2 gene). Накратко, TMPRSS2 се слива с ERG след интер- или интрахромозомни пренареждания. Това води до свръхекспресия на ETS-свързан ген, като последица от андроген-зависима стимулация от получения след сливането ген [12].

Съвременните проучвания потвърждават, че TMPRSS2:ERG сливането се наблюдава в 15-70% от всичките случаи с ПК [13]. Последните изследвания показват, че около 50% от ПСА-мониторирани пациенти с ПК имат данни за ERG експресия [14,15]. Сред всичките представители на ETS група гени, ERG е с най-висока честота на сливане с TMPRSS2 гена, и се намира в над 90% от всичките случаи с TMPRSS2: ETS сливания [14]. Вариабилността на данните най-вероятно се дължи на различните модели (клетъчни/тъканни) и/или методи (PCR, FISH) избрани от изследователските колективи.

Връзката TMPRSS2:ERG е проучвана с помощта на PCR (Polymerase chain reaction) и FISH (Fluorescence in situ hybridization) [16,17]. Това са много скъпи и трудоемки методи, изискващи наличието на съответното лабораторно оборудване и обучен за целта експертен персонал. Поради това научни колективи са се насочили към съпоставяне на резултатите от PCR и FISH с тези от ИХХ изследване. Те доказват строга корелация между ERG експресия в ядрата на туморните клетки при ПК, използвайки моноклонално антители, и ERG гена трансформация, визуализирана с помощта на FISH и PCR [18,19]. Резултатите показват, че експресия на ERG чрез ИХХ технология се среща в 61% от ПК при висока специфичност - 94%, което аргументира използването на този маркер при трудни диагностични случаи на иглена простатна биопсия [20].

Книгопис:

1. Gronberg, H. Prostate cancer epidemiology. *The Lancet*, 2003;361:859-64.
2. Патрашков Т, Панчев П, Клинична урология, 2004.
3. Hoffman, RM et al. PSA testing accuracy in community practice. *BMC Fam Practice*, 2002;3:1-8.
4. Heidenreich A, Bastian P.J, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M.D, Matveev V, Mottet N, van der Kwast T.H, Wiegel T, Zattoni F, EAU - Guidelines on Prostate cancer 2012.
5. Montironi, R et al. Histopathology reporting of prostate needle biopsy. *Virchows Arch.*, 2006;449:1-13.
6. Epstein, J. Are you getting the maximum diagnostic and prognostic information from your prostate needle biopsies? *Contemporary Urology*, 1999;april:106-118.
7. Herawi M, Parwani AV, Irie J, et al. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion. *Am J Surg Pathol* 2005;29:874-880.
8. Wang W, Sun X, Epstein JI. Partial atrophy on prostate needle biopsy cores: a morphologic and immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol* 2008;32:851-857.
9. Yang XJ, Wu CL, Woda BA, et al. Expression of alpha-Methylacyl-CoA racemase (P504S) in atypical adenomatous hyperplasia of the prostate. *Am J Surg Pathol* 2002;26:921-925.
10. Zhou M, Jiang Z, Epstein JL. Expression and diagnostic utility of alpha-Methylacyl-CoA racemase (P504S) in foamy gland and pseudohyperplastic prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2003;27:772-778.
11. Ali TZ, Epstein JI. False positive labeling of prostate cancer with high molecular weight cytokeratin: p63 a more specific immunomarker for basal cells. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1890-1895.
12. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310:644-648.
13. Clark JP, Cooper CS. ETS gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2009;6:429-439.

14. Mosquera JM, Mehra R, Regan MM, et al. Prevalence of TMPRSS2:ERG fusion prostate cancer among men undergoing prostate biopsy in the United States. *Clin Cancer Res.* 2009;15:4706-4711.
15. Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, et al. ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol.* 2009;56:275-286.
16. Mosquera JM, Perner S, Demichelis F, et al. Morphological features of TMPRSS2-ERG gene fusion prostate cancer. *J Pathol.* 2007;212:91-101.
17. Hermans KG, Boormans JL, Gasi D, et al. Overexpression of prostate-specific TMPRSS2-ERG fusion transcripts corresponds with favorable prognosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:6398-6403.
18. Park K, Tomlins SA, Mudaliar KM, et al. Antibody-based detection of ERG rearrangement-positive prostate cancer. *Neoplasia.* 2010;12:590-598.
19. Chau AL, Albadine R, Toubaji AN, et al. Immunohistochemistry for ERG expression as a surrogate for TMPRSS2-ERG fusion detection in prostatic adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol.* 2011;35:1014-1019.
20. van Leenders GJ, Boormans JL, Vissers CJ, et al. Antibody ERP3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice. *Mod Pathol.* 2011;24:1128-1138.