

ПРЕДИЗВИКАТЕЛСТВА В ДИАГНОСТИКАТА НА ЕПИТЕЛНИ ТАЗОВИ ТУМОРИ ПРИ МЪЖЕ

Свитлана Бачурска, Десислава Ташкова, Дмитрий Стайков, Веселин Беловеждов
*Катедра по обща и клинична патология, Медицински Университет – Пловдив,
УМБАЛ „Св.Георги“, Пловдив, svitba@gmail.com*

CHALLENGES IN MORPHOLOGIC DIAGNOSIS OF THE EPITHELIAL TUMORS OF THE PELVIS IN MEN

Svitlana Bachurska, Desislava Tashkova, Dmitriy Staykov, Veselin Belovezhzdov
*Department of general and clinic pathology, Medical University – Plovdiv,
University Hospital “Sv.Georgi”, Plovdiv, svitba@gmail.com*

ABSTRACT

Epithelial tumors arising from the pelvic organs in men include prostate (PC), bladder (BC) and rectal cancers (RC). They hold leading positions among oncological diseases as frequency and cancer-related mortality. Each year about 1700 new cases of PC 1400 - RC and 1200 - of BC are diagnosed among the male population in Bulgaria. Nearly half of these newly diagnosed cases are in III and IV clinical stage. The high rate of the late-stage diseases often leads to diagnostic difficulties in distinguishing of poorly differentiated neoplasms of different organ origin. On the other hand, correct histological subtyping plays a crucial role in the subsequent choice of the therapy. These data suggest a growing need for discovery and investigation of the new highly sensitive and specific markers, which solely or in combination with well-established and widely used at present markers would contribute to the verification of the ambiguous cases.

Key words: prostate cancer, bladder cancer, rectal cancer, differential diagnosis, immunohistochemical markers.

Епидемиология

В малкия таз при мъжа се разполагат пикочният мехур, простатата и правото черво. Туморите на тези органи заемат водещо място сред онкологичните заболявания при силния пол както по честота, така и като причини за смъртност. В световен мащаб простатният карцином (ПК) заема второ място, колоректалният карцином (КРК) – трето, а карциномът на пикочния мехур (КПМ) – седмо по честота на новоткритите заболявания сред мъжката популация, като при втория и третия тя е значително по-висока спрямо жените (7).

В България всяка година сред мъжкото население се диагностицират около 1700 нови случая на ПК, 1400 – на КРК и 1200 – на КПМ. Сред тях повече от половината случаи при КРК и около една трета при ПК и КПМ са в III и IV клиничен стадий. Тревожна е постоянната тенденция към нарастване на новодиагностицираните случаи, които през последното десетилетие са се увеличили двукратно. Не по-малко обезпокоителни са и данните за смъртността от тези заболявания, които възлизат на около 800 годишно екзитуса от КРК, 780 от ПК и 380 от КПМ (1). Високата честота на тези заболявания, често късното им откриване, както и засягането на лица в работоспособна и/или творческа възраст обясняват засиления социален и научно-изследователски интерес към тази патология.

Сериозен проблем при туморите на малкия таз при мъжа е големият процент на късно диагностицираните случаи - в III и IV клиничен стадий. Причините за това са неадекватната профилактика и ниското ниво на здравната култура. В тези напреднали стадии туморите инфилтрират околните органи и тъкани и това създава сериозни трудности за биопсичната диагноза. Те са свързани с ниската диференциация на авансиралите неоплазми, които

демонстрират морфологични белези на анаплазия и на хистогенезата им – всички те са епителни тумори (16). Затова хистологичното им типизиране на стандартни препарати е изключително затруднено, а понякога и невъзможно. Точната диагноза определяща вида на неоплазмата и първичната топка има решаващо значение за адекватния избор на терапия - опаративна, медикаментозна, лъчева. Така например, ПК е изключително чувствителен на хормонална терапия, докато КПК и КПМ са и химио и лъчечувствителни (9, 15,18).

Простатен карцином

При диагностицирането на нискодиференцирани ПК или недиференциран карцином с неизвестен първичен произход се използват маркери, които са простат специфични. Така простат-специфичният антиген (PSA) и простат специфичната кисела фосфатаза (PSAP) са били използвани в продължение на много години като рутинни диагностични маркери. Понякога обаче експресията им може да бъде фокална или много слабо изразена, особено при нискодиференциран ПК, а след прилигане на андрогенната терапия такава изобро не се наблюдава (20). Алфа-метилацил-СоА-рацемаза (AMACR), известен също като P504S, е полезен биомаркер за ПК, но той също така се експресира и при някои други неоплазми, включително КПК и КПМ, поради което е с ниска диференциално диагностична стойност в тези случаи (8). Изследваният в последните години, включително и от нашия авторския колектив, анти-ERG маркер показва, че той има много висока специфичност, но за съжаление, ниска чувствителност (14). Следователно диагностицирането на нискодиференциран ПК включително при екстраорганична инвазия може да бъде затруднено въпреки наличието на споменатите маркери.

NKX3.1 е андроген регулиран ген, чиято експресия е локализирана предимно в епителните клетки на простатната жлеза (2). NKX3.1 се намира върху хромозома 8p21.2 регион, който показва загуба на хетерозиготност в 12% до 89 % от случаите на високостепенна простатна интраепителна неоплазия (вПИИ) и в 35% до 86% при ПК. Честотата на тази мутация е по-голяма при напреднали и по-нискодиференцирани ПК (3). Загубата на един или два NKX3.1 алела води до по-агресивно поведение и по-бърза прогресия на неоплазмата (11). От гледна точка на органната специфика на NKX3.1, последните проучвания доказват, че експресията на NKX3.1 е силно специфична за ПК, както и за рак на гърдата, при слаба или липсваща такава в голям брой други тумори (6). Добавянето на NKX3.1 протеин в панел от известните вече маркери би могло да има съществена стойност за поставянето на точната диагноза.

Колоректален карцином

В рутинната практика за диагноза на КПК се използват следните ИХХ маркера: СК7, СК20, villin и CDX2. Първите два не показват органна специфичност, те се позитивират и при редица други епителни неоплазми (5). Villin и CDX2 са протеини, който участват в пролиферацията и диференциацията на интестиналните епителни клетки. За разлика от вилина, който се позитивира в 80% от колоректалните карциноми CDX2 показва силна и дифузна експресия в над 90% от високо и умерено диференцираните аденокарциноми на дебелото черво (22). Въпреки високата специфичност, обаче този маркер е негативен при КПК с микросателитна нестабилност (13). Фокална до липсваща експресия се наблюдава и при ниско диференцираните КПК и тези в напреднал стадии. CDX2 обаче се позитивира и при редица неоплазми извън гастроинтестиналния тракт - в 20% до 65% от муцинозните яйчникови тумори и в 50% до 100% от аденокарциномите на пикочния мехур (10). Това налага проучването и изследването на нови маркери с висока специфичност и чувствителност, необходими за диагностиката на инвазивния и метастатичния КПК.

Cadherin-17 (CDH17) е калций-зависима клетъчна адхезионна молекула, която се експресира само в интестиналните епителни клетки. Той е част от семейството на кадхерините, но притежава някои уникални структурни особености. При CDH17 има само 20 аминокиселинни остатъка и се наблюдават седем извънклетъчни повторения в домейна вместо пет, характерни за т.нар. класически кадхерини - E-, N- и P-cadherins (21). Последните проучвания показват, че CDH-17 има висока специфичност с интензивна и дифузна експресия в 96% до 99% от КРК. Дифузната експресия се запазва и при метастатичните КРК. По-малко от 1% от туморите извън гастроинтестиналния тракт са позитивни за Cadherin-17 (19). Това прави този маркер изключително подходящ за изграждането на нови, високо специфични и чувствителни имунохистохимични панели за диагностиката на метастатични тумори с неясно първично огнище, сред които може да бъде и КРК.

Карцином на пикочния мехур

Инвазивният високостепенен уротелен както и първичният аденокарцином на пикочния мехур могат да бъдат трудно разграничими от други нискодиференцирани локални инфилтративни карциноми или далечни метастатични. Често се налага да се прави диференциална диагноза между нискодиференцираните ПК и КПМ, а понякога и между КПМ и КРК с ниска диференциация. От друга страна морфологията на плоскоклетъчният КПМ е сходна с тази на инвазивен плоскоклетъчен карцином от ано-ректалната зона (4). Клиничната информация в тези случаи е от голямо значение, но тя не винаги е достатъчна за да бъде решена диагнозата. Исхождайки от тези проблеми, може да кажем, че нерядко е наложително използване на ИХХ за прецизното поставяне на диагнозата.

Понастоящем в рутинната практика се използват няколко ИХХ маркера за доказване на уротелния произход на неоплазмата. Това са CK7, CK20, CK34BE12, p63, Thrombomodulin и Uroplakin III (12). CK7 и Uroplakin III са положителни в около 60%, а CK20 в 30-50% от КПМ, което ги прави маркери с много ниска чувствителност. Останалите - CK14, CK34BE12, p63 и Thrombomodulin се позитивират в почти 100% от КПМ, но те се експресират също така в плоскоклетъчни карциноми от друг органен произход - ано-ректален или от маточната шийка (4). За разграничаване на първичен аденокарцином на пикочния мехур от инфилтративен нискодиференциран колоректален аденокарцином най-полезният маркер си остава β -катенинът (17). Сред това многообразие от ИХХ китове все още липсва такъв с достатъчно висока органна специфичност (доказване на уротелен произход) и висока честота на експресия. В последно време в тази насока се изследва GATA3.

GATA свързващ протеин 3 (GATA3) е транскрипционен фактор за цинков пръстен с различни биологични функции. Последните проучвания са установили, че GATA3 се явява чувствителен маркер за уротелиален карцином, както и за дуктален аденокарцином на гърдата и преходноклетъчни пролиферации в женския гинетален тракт (12). При изследването на 1110 тумора с различна първична органна локализация 86% от КПМ демонстрират положителна GATA3 експресия при пълна липса на такава за ПК и КРК (12). GATA3 е чувствителен и специфичен маркер за КПМ с изключително интензивна и дифузна експресия. Това го прави подходящ за разграничаване от нискодиференциран ПК. Има докладвана и положителна експресия на GATA 3 в някои плоскоклетъчни КРК от анална зона, но за разлика от КПМ, при тях оцветяването е по-често фокално и слабо (4). GATA 3 анти тялото би могло да се включи рутинно в група от ИХХ маркери за разграничаване на тумори с неизвестен произход, по-специално, когато има съмнение за инвазия от КПМ.

Заключение

Представените данни подсказват за растяща нужда от откриване и проучване на нови ИХХ маркери с висока чувствителност и специфичност, които наред с установените и

широко използвани понастоящем биха допринесли за поставянето на правилната диагнозата при редица неясни и особено при напреднали нискодиференцирани епителни тумори от произхождащи от органите на малкия таз при мъжа.

Книгопис

1. Димитрова Н, Вуков М, Валерианова З. Заболеваемост от рак в България, 2012. Български национален раков регистър, „АВИС-24“ ООД, София, 2012: том XXI
2. Abate-Shen C, Shen MM, Gelmann E. Integrating differentiation and cancer: the Nkx3.1 homeobox gene in prostate organogenesis and carcinogenesis. *Differentiation*. 2008; 76:717–727
3. Bethel CR, Faith D, Li X, et al. Decreased NKX3.1 protein expression in focal prostatic atrophy, prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: association with Gleason score and chromosome 8p deletion. *Cancer Res*. 2006; 66:10683–10690
4. Chang A, Amin A, Gabrielson E, Illei P, Roden RB, Sharma R, Epstein JI. Utility of GATA3 immunohistochemistry in differentiating urothelial carcinoma from prostate adenocarcinoma and squamous cell carcinomas of the uterine cervix, anus, and lung. *Am J Surg Pathol*. 2012 October ; 36(10): 1472–1476
5. Chu P, Wu E, Weiss LM. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in epithelial neoplasm: a survey of 435 cases. *Mod Pathol* 2000; 13(9):962-72.
6. Gurel B, Ali TZ, Montgomery EA. NKX3.1 as a marker of prostatic origin in metastatic tumors. *Am J Surg Pathol*. 2010; 34(8): 1097–1105
7. Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global Cancer Statistics *Cancer J Clin* 2011;61:69–90
8. Jiang Z, Fanger GR, Woda BA, Banner BF, Algate P, Dresser K. Expression of alpha-methylacyl-CoA racemase (P504s) in various malignant neoplasms and normal tissues: a study of 761 cases. *Hum Pathol* 2003, 34:792-796.
9. Jonker DJ, Spithoff K, Maroun J. Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer after Complete Resection: An Updated Practice Guideline. *Clin Oncol* 2011; 23: 314-322
10. Kaimaktchiev V, Terracciano L, Tornillo L, Spichtin H, Stoios D, Bundi M, Korcheva V, Mirlacher M, Loda M, Sauter G, Corless CL. The homeobox intestinal differentiation factor CDx2 is selectively expressed in gastrointestinal adenocarcinomas. *Mod Pathol* 2004; 17(11): 1392-9.
11. Kim MJ, Cardiff RD, Desai N, et al. Cooperativity of Nkx3.1 and Pten loss of function in a mouse model of prostate carcinogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002; 99:2884–2889
12. Liu H, Shi J, Wilkerson ML, Lin F. Immunohistochemical evaluation of GATA3 expression in tumors and normal tissues. *Am J Clin Pathol* 2012;138:57-64
13. Luidgi A, Tzankov A, Zlobec I, Terracciano LM. Differential diagnostic and functional role of the multi-marker phenotype CDx2/CK20/CK7 in colorectal cancer stratified by mismatch repair status. *Mod Pathol* 2008; 21(11): 1403-12.
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. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; 59: 572-583
16. Ohori M, Kattan M, Scardino PT, Wheeler TM. Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate. *Modern Pathology* 2004; 17: 349–359
17. Rao Q, Williamson SR, Lopez-Beltran A, Montironi R, Huang W, Eble JN, Grignon DJ, Koch MO, Idrees MT, Emerson RE, Zhou XJ, Zhang S, Baldrige LA, Cheng L. Distinguishing

primary adenocarcinoma of the urinary bladder from secondary involvement by colorectal adenocarcinoma: extended immunohistochemical profiles emphasizing novel markers. *Mod Pathol*. 2013 May;26(5):725-32

18. Stenzl A, Cowan NC, De Santis M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Ribal MJ, Sherif A, Witjes JA. Treatment of muscle-invasive and metastatic bladder cancer: update of the EAU guidelines. *Eur Urol* 2011; 59: 1009-1018

19. Su MC, Yuan RH, Lin CY, Jeng YM. Cadherin-17 is a useful diagnostic marker for adenocarcinomas of the digestive system. *Mod Pathol* 2008; 21(11):1379-1386.

20. Varma M, Jasani B. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature. *Histopathology*. 2005; 47:1–16.

21. Wendeler MW, Drenckhahn D, Gessner R, Baumgarthner W. Intestinal Li-cadherin acts as a Ca²⁺-dependent adhesion swith. *J Mol Biol* 2007; 370:220-230.

22. Wong HH, Chu P. Immunohistochemical features of the gastrointestinal tract tumors. *J Gastrointest Oncol* 2012; 3(3):262-284.