

ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕРИТУМОРАЛЬНОЙ ЗОНЫ У БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КАК ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

DOI: 10.17691/stm2018.10.3.17

УДК 616.65–006

Поступила 18.11.2017 г.

© **Ф.С. Бова**, к.м.н., руководитель центра урологии, нефрологии и гемодиализа¹;
А.Ю. Максимов, д.м.н., профессор, заместитель директора²;
Н.С. Карнаухов, зав. патологоанатомическим отделением²;
О.И. Кит, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, директор²

¹Областная больница №2, Ростов-на-Дону, 344112, ул. 1-й Конной Армии, 33;²Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63

Цель исследования — изучить диспластические, гиперпластические и воспалительные изменения перитуморальной зоны у больных локализованным раком предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии и их влияние на пролиферативную активность опухолевых клеток.

Материалы и методы. Проведены гистоморфологические исследования операционных образцов ткани перифокальной зоны у 309 больных с локализованным РПЖ (T_{1c}–T_{2c}N₀M₀) после радикальной операции методом световой микроскопии. Высокая степень гистопатологической дифференцировки встречалась у 22 (7,1%), умеренная — у 283 (91,6%) и низкая — у 4 больных (1,3%). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определена концентрация простатспецифического антигена. Пролиферативная активность опухолевых клеток изучена с помощью иммуногистохимического исследования экспрессии маркера Ki-67 в опухоли.

Результаты. Гистоморфологическое исследование перитуморальной зоны у 257 из 309 больных (83,2%) с локализованным РПЖ позволило выявить сочетанные с аденокарциномой предстательной железы гистопатологические процессы: неспецифический хронический бактериальный простатит в 60,2% случаев, простатическую интраэпителиальную неоплазию высокой степени (ПИН-2) — в 31,1%, доброкачественные гиперпластические процессы — в 21%, включая склерозирующий аденоз, а также их сочетания.

Наиболее выраженные хронические воспалительные изменения в перифокальной зоне наблюдались при одновременном выявлении аденокарциномы предстательной железы и ПИН-2. Наличие сочетанной патологии в перифокальной зоне не приводило к статистически значимому изменению простатспецифического антигена в сыворотке крови. Пролиферативная активность опухолевых клеток у больных РПЖ повышалась при сочетанном протекании в перитуморальной зоне диспластических процессов и разрастании стромальных компонентов в предстательной железе при хроническом простатите и склерозирующем аденозе.

Заключение. Перифокально расположенные ПИН-1, ПИН-2, хронический простатит, а также склерозирующий аденоз повышают пролиферативную активность опухолевых клеток аденокарциномы предстательной железы, что служит обоснованием их предикторной роли.

Ключевые слова: рак предстательной железы; аденокарцинома предстательной железы; перитуморальная зона; простатическая интраэпителиальная неоплазия; склерозирующий аденоз; хронический простатит; пролиферативная активность.

Как цитировать: Bova Ph.S., Maksimov A.Yu., Karnaukhov N.S., Kit O.I. Histomorphological changes in the peritumoral zone in patients with localized prostate cancer as predictors of disease progression. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2018; 10(3): 139–145, <https://doi.org/10.17691/stm2018.10.3.17>

English

Histomorphological Changes in the Peritumoral Zone in Patients with Localized Prostate Cancer as Predictors of Disease Progression

Ph.S. Bova, MD, PhD, Head of Urology, Nephrology and Hemodialysis Center¹;
A.Yu. Maksimov, MD, DSc, Professor, Deputy Director²;

Для контактов: Бова Филипп Сергеевич, e-mail: alald@inbox.ru

N.S. Karnaukhov, Head of Anatomic Pathology Department²;

O.I. Kit, MD, DSc, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Professor, Director²

¹Regional Hospital No.2, 33, 1st Konnoy Armii St., Rostov-on-Don, 344112, Russia;

²Rostov Research Institute of Oncology, 63, 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

The aim of the investigation was to study dysplastic, hyperplastic and inflammatory changes in the peritumoral zone and their influence on proliferative activity of tumor cells in patients with localized prostate cancer (PC) after radical prostatectomy.

Materials and Methods. Histomorphological examination of surgical tissue samples from the perifocal zone was carried out using light microscopy in 309 patients with localized PC (T_{1c}-T_{2c}N₀M₀) after radical surgery. High degree of histopathological differentiation was found in 22 patients (7.1%), moderate degree in 283 (91.6%) and low degree in 4 patients (1.3%). Serum prostate-specific antigen concentration was determined by enzyme immunoassay. Proliferative activity of tumor cells was studied using immunohistochemical examination of Ki-67 marker expression in the tumor.

Results. Histomorphological examination of the peritumoral zone made it possible to reveal histopathological processes combined with prostate adenocarcinoma in 257 of 309 (83.2%) patients with localized prostate cancer: nonspecific chronic bacterial prostatitis in 60.2% of cases, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (PIN-2) in 31.1%, benign hyperplastic processes including sclerosing adenosis and their combinations in 21%.

The most pronounced chronic inflammatory changes in the perifocal zone were observed when prostate adenocarcinoma was combined with PIN-2. The presence of concomitant pathology in the perifocal zone led to no statistically significant change in serum prostate-specific antigen level. Proliferative activity of tumor cells increased in patients with PC when concomitant dysplastic processes in the peritumoral zone were combined with proliferation of stromal components in the prostate gland due to chronic prostatitis and sclerosing adenosis.

Conclusion. Perifocally located PIN-1, PIN-2, chronic prostatitis and sclerosing adenosis increase tumor cell proliferation in prostate adenocarcinoma, thus proving their predictor role.

Key words: prostate cancer; prostate adenocarcinoma; peritumoral zone; prostatic intraepithelial neoplasia; sclerosing adenosis; chronic prostatitis; proliferative activity.

Введение

В официальном отчете по состоянию онкологической помощи населению России в 2016 г. указано, что в Ростовской области диагноз рака предстательной железы (РПЖ) имел минимальный показатель морфологического подтверждения — 80,2% по сравнению со среднероссийским — 94,7% [1]. В 2015 г. показатель морфологической верификации диагноза РПЖ в 6 регионах страны, включая Ростовскую область (82,1%), был также низким [2]. Такая проблемная ситуация в последнее время привела в регионе к ответному росту гистологических исследований при РПЖ, накоплению информации, требующей системного анализа совокупности сведений. Исследование гистоморфологических изменений в препаратах предстательной железы, полученных при оперативном лечении РПЖ, для конкретного больного имеет высокое диагностическое значение, а при изучении совокупности сведений может раскрыть прогностический потенциал в отношении общих закономерностей онкологического заболевания.

Все сказанное обуславливает актуальность морфологических исследований при РПЖ. С учетом того факта, что более половины пациентов с впервые верифицированным диагнозом РПЖ (56%) имеют I–II стадию заболевания [1], усилия специалистов должны быть направлены именно на верификацию локализованных форм заболевания и состояний, предшествующих развитию злокачественной опухоли предстательной железы. После радикальной простатэктомии морфологиче-

скому исследованию подвергаются не только образцы опухолей, но и участки перифокальной зоны предстательной железы, хирургического края [3]. Однако сведения о тканевых и клеточных особенностях в окружении аденокарциномы простаты (простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН), признаки склерозирующего аденоза, неспецифического бактериального хронического простатита (ХП)) в литературе встречаются редко [4–6]. Между тем патологические изменения перитуморальной зоны могут служить благоприятной средой для мутагенеза в стромальных и эпителиальных клетках, увеличивающей возможность возникновения мутаций и генетическую нестабильность в прилегающих специфических клетках [7].

Концепция, основанная на том, что факторы окружения и микроокружения играют важную роль в возникновении и развитии опухоли, образовании рецидивов и метастазов, существует с 1990 г. Под термином «микроокружение» подразумевается комплекс факторов, характеризующих события внутри опухоли [8]. Процессы, происходящие в ткани в непосредственной близости от опухоли, входят в понятие «окружение опухоли», или «перитуморальная зона» [9]. Опухолевая прогрессия при РПЖ зависит как от молекулярных изменений эпителиальных клеток, так и от многочисленных изменений стромы, окружающих тканевых и клеточных элементов, обеспечивающих необходимые условия для пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток [10, 11].

Изучение связи хронического воспаления, фиброза,

дисплазии, гиперплазии в перитуморальной зоне с пролиферативным потенциалом опухолевых клеток может быть полезным для понимания возможных причин ранних рецидивов злокачественных новообразований.

Цель исследования — изучение диспластических, гиперпластических и воспалительных изменений перитуморальной зоны у больных локализованным раком предстательной железы после радикальной простатэктомии и их связи с пролиферативной активностью опухолевых клеток.

Материалы и методы

Работа выполнена в Центре урологии, нефрологии и гемодиализа Областной больницы №2 Ростова-на-Дону, а также в отделении онкоурологии, патологоанатомическом отделении Ростовского научно-исследовательского онкологического института в 2015–2017 гг.

Гистоморфологические исследования операционных биоптатов проведены у 309 больных с локализованным РПЖ (T_{1c} – $T_{2c}N_0M_0$) после радикальной простатэктомии. Возраст больных общей клинической группы составлял 54–79 лет, в среднем — $65,6 \pm 2,5$ года.

Критерии включения больных в исследование:

- локализованный РПЖ (T_{1c} – T_{2c});
- наличие данных дооперационного уровня простатспецифического антигена (ПСА);
- гистологическое исследование образцов опухоли и перитуморальной зоны;
- отсутствие отдаленных метастазов.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено Этическим комитетом Ростовского научно-исследовательского онкологического института. От всех пациентов получено информированное согласие.

Распределение больных в зависимости от клинической стадии РПЖ было следующим: с T_{1c} — 28 (9,1%); с T_{2a} — 33 (10,7%); с T_{2b} — 89 (28,8%); с T_{2c} — 159 (51,5%). Высокая степень гистопатологической дифференцировки (менее 7 баллов по шкале Глисона) встречалась у 22 больных (7,1%), умеренная (7 баллов по шкале Глисона) — у 283 (91,6%) и низкая (более 7 баллов по шкале Глисона) — у 4 (1,3%).

Полученный хирургом материал после радикальной простатэктомии помещали в 4% раствор забуференного формалина, сразу отправляли в патологоанатомическое отделение, где хранили не более 24 ч. Для морфологического исследования патологоанатом формировал образцы опухолевой ткани (не менее 3 кусочков), перитуморальной зоны (2 см от опухоли и более из обеих долей железы) путем отсечения конусовидных кусочков размером $1,0 \times 0,5$ см. Затем отрезки тканей поперечно нарезали на 15–20 пластинок толщиной 0,3 мм.

При микроскопическом исследовании определяли гистологический тип опухоли, степень гистопатологической дифференцировки. У всех больных гистологи-

ческий тип опухоли был представлен аденокарциномой. В зависимости от результатов гистологического исследования биоптатов перитуморальной зоны пациентов разделили на подгруппы со следующей патологией: ПИН-2, ПИН-1, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), ХП.

Для гистологического исследования с помощью световой микроскопии пластинки ткани железы фиксировали в 10% растворе формалина, забуференном по Лилли при $pH=7,4$, затем заливали в парафин по принятой методике. Серийные срезы толщиной 3–5 мкм депарафинировали по стандартной схеме, окрашивали гематоксилином и эозином. Образцы исследовали в световом микроскопе TOPIC-T (SETI, Нидерланды).

В работе использовали гистологическую классификацию простатита: легкая, умеренная и выраженная степень (The North American Chronic Prostatitis Collaborative Research Network and the International Prostatitis Collaborative Network, 2001) [12]. К высокой степени простатической интраэпителиальной неоплазии относили умеренную и выраженную дисплазию (ПИН-2), к низкой степени — легкую (ПИН-1).

Всем пациентам до операции в сыворотке крови определяли концентрацию ПСА с помощью иммуноферментного анализа на фотометре Multiscan P2 (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия).

Иммуногистохимическое исследование проводили в соответствии со стандартным протоколом. Подготовленные серийные срезы наклеивали на поли-L-лизиновые стекла. Депарафинизацию осуществляли в термостате при температуре $60^\circ C$ в течение часа. После погружения в ксилол срезы регидрировали проводкой по спиртам в убывающей концентрации в течение 15 мин. Восстановление антигенной активности осуществляли методом теплового демаскирования в 0,01 М цитратном буфере в миниавтоклаве EnVision/HRP (Dako Cytomation, Дания). Блокирование эндогенной пероксидазной активности выполняли с помощью 3% перекиси водорода в течение 10 мин. В работе были использованы моноклональные мышиные антитела к белку Ki-67 (1:200, Diagnostic Biosystems, Испания).

Микроскопическое исследование проводили с использованием светового микроскопа Axioskop 40 (Carl Zeiss, Германия); окуляр — $\times 10$, объективы — $\times 5$, $\times 10$, $\times 20$, $\times 40$, $\times 100$. На первом этапе выявляли локусы с наибольшим числом «положительных» клеток. Положительными считали клетки, окраска ядер которых не вызывала сомнений. Индекс Ki-67 определяли как отношение количества клеток к интенсивной ядерной реакцией к общему числу клеток (не менее 300 клеток). Если индекс Ki-67 был меньше или равен 25%, эта ситуация расценивалась как 1 балл, от 26 до 50% — как 2 балла, от 51 до 75% — как 3 балла и от 76 до 100% — как 4 балла [13].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Количественные показатели представлены в виде

средней и ошибки средней. Различия долей анализировали с помощью критерия согласия Пирсона χ^2 и критерия Фишера. Различия средних оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни.

Результаты

Отсутствие гистологических изменений в перитуморальной зоне у больных локализованным РПЖ установлено у 52 из 309 пациентов (16,8%). У 257 (83,2%) наблюдались сочетанные с аденокарциномой гистопатологические процессы, структура которых представлена в табл. 1.

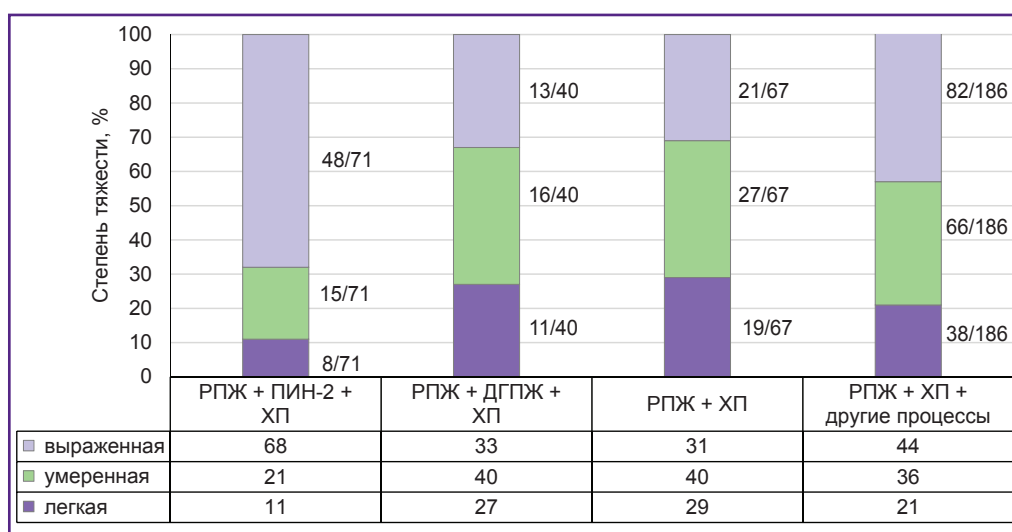
Таблица 1

Структура морфологических изменений в перитуморальной зоне у больных локализованным раком предстательной железы (n=257) после радикальной простатэктомии

Гистопатологические процессы в перитуморальной зоне	Абс. число	Проценты
ПИН-2	96	37,4
ПИН-1	29	11,3
ХП:	186	72,4
только ХП	67	26,1
сочетание с другими фоновыми процессами	119	46,3
ДГПЖ, включая склерозирующий аденоз	65	25,3
	11	4,3
ПИН-2 + ХП	71	27,6
ПИН-1 + ХП	8	3,1
ПИН-2 + ПИН-1 + ХП	18	7,0
ДГПЖ + ХП	40	15,6

Хронические воспалительные изменения в перифокальной зоне с наличием скопления лимфоцитов, плазматических клеток и макрофагов в строме, появлением реактивной атипии ядер встречались чаще других патологических процессов (у 186 из 257; 72,4%). Доля выраженной степени тяжести ХП возрастала в ряду РПЖ < РПЖ + ДГПЖ < РПЖ + ПИН-2; доля умеренной по степени тяжести ХП — в ряду РПЖ + ПИН-2 < РПЖ + ДГПЖ = РПЖ; доля ХП легкой степени тяжести повышалась в ряду РПЖ + ПИН-2 < РПЖ < РПЖ (см. рисунок). Таким образом, наиболее выраженные хронические воспалительные изменения в перифокальной зоне наблюдались при одновременном выявлении аденокарциномы простаты и ПИН-2.

Второе место по частоте встречаемости в перитуморальной зоне занимала ПИН-2 — в 96 образцах из 257 (37,4%). Причем в 27,6% случаев (71 из 257) у больных локализованным РПЖ ПИН-2 выявлялась на фоне хронических воспалительных изменений в предстательной железе (см. табл. 1). В 25,3% случаев (65 из 257) отмечалось сочетанное протекание доброкачественных гиперпластических процессов. Причем в 11 случаях из 65 (17%) ДГПЖ была представлена склерозирующим аденозом. Микроскопически склерозирующий аденоз выглядел как очаг пролиферации мелких, тесно прилегающих друг к другу желез, окруженных выраженным веретенноклеточным стромальным компонентом. Цитоплазма железистых клеток — скудная, ацидофильная, ядра клеток — маленькие, моноформные, с умеренной окраской, без клеточного полиморфизма. Характерно постоянное присутствие базально-клеточного слоя клеток вокруг всех желез. Из непостоянно встречающихся признаков отмечались амилоидные тельца, кристаллоиды, редко — фигуры митоза, солидные очаги.



Распределение больных раком предстательной железы с различными сочетанными гистопатологическими изменениями в перитуморальной зоне по степени тяжести хронического простатита

В таблице представлены доли в процентах, рядом со столбиковыми диаграммами — абсолютные числа

У больных локализованным РПЖ наличие сочетанной патологии в перифокальной зоне не приводило к статистически значимому изменению средних значений ПСА в сыворотке крови, что потребовало использовать более подробный частотный анализ и сравнение долей (табл. 2).

При частотном анализе установлено, что число больных с концентрацией ПСА в сыворотке крови более 21 нг/мл выше при сочетании РПЖ с ПИН-2 и ХП в перифокальной области по сравнению с изолированной аденокарциномой (16 против 2% при $p=0,013$).

Для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток, в том числе и при РПЖ, традиционно используют иммуногистохимические исследования с антителами к Ki-67 [13]. Ki-67 относится к регуляторным белкам, его экспрессия совпадает со вступлением клетки в митоз. Для наибольшего числа больных с локализованным РПЖ вне зависимости от сочетанной патологии в перитуморальной зоне экспрессия Ki-67 характеризовалась 2 баллами (26–50% окрашенных клеток) (табл. 3).

Однако только при сочетании аденокарциномы и ПИН-2 число клеток с экспрессией Ki-67 превышало 50% и характеризовалось 3 (8%) и 4 (1%) баллами. По сравнению с контролем, когда изменения в перифокальной зоне отсутствовали, у пациентов с сочетанием РПЖ + ПИН-2 оценка 1 балл при окраске на Ki-67 встречалась реже ($p<0,0001$), 2 балла — чаще ($p<0,0001$), в 9% случаев образцы были оценены 3–4 баллами. При сочетании РПЖ + ПИН-2 + ХП количество опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67, превышало 50% (3–4 балла) уже в 10% случаев. Следовательно, пролиферативная активность опухолевых клеток при одновременном протекании РПЖ и ПИН-2 была повышенной.

Средний балл полуколичественного параметра экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках был статистически значимо выше ($p<0,05$) при сочетании РПЖ и ПИН-2 (2,09±0,04 балла), РПЖ + ПИН-2 + ХП (2,11±0,04 балла) по сравнению с изолированным РПЖ (1,60±0,07 баллов), с РПЖ + ПИН-1 (1,66±0,09

Т а б л и ц а 2

Содержание простатспецифического антигена в сыворотке крови у больных локализованным раком предстательной железы с сочетанной патологией, абс. число/%

Сочетанные гистопатологические процессы	Простатспецифический антиген в сыворотке крови, нг/мл			
	4–10	11–20	≥21	M±m
РПЖ без перитуморальных изменений (контроль) (n=52)	2/4	49/94	1/2	12,5±1,6
РПЖ + ПИН-2 (n=96)	1/1	90/94	5/5	12,1±1,3
РПЖ + ПИН-1 (n=29)	3/10	22/76	4/14	12,6±1,1
РПЖ + ХП (n=67)	2/3	61/91	4/6	11,9±0,9
РПЖ + ДГПЖ (n=54)	1/2	50/93	3/5	12,2±1,0
РПЖ + склерозирующий аденоз (n=11)	0/0	10/91	1/9	12,4±0,7
РПЖ + ПИН-2 + ХП (n=71)	3/4	57/80	11/16*	13,8±1,8

П р и м е ч а н и е: * — статистически значимое различие значений с контролем, $p=0,013$ (по критерию Фишера); M — среднее и m — стандартная ошибка среднего.

Т а б л и ц а 3

Распределение больных раком предстательной железы в зависимости от выраженности экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках с учетом сочетанной патологии в перитуморальной зоне, абс. число/%

Сочетанные гистопатологические процессы	Экспрессия Ki-67, баллы			
	1	2	3	4
РПЖ без перитуморальных изменений (контроль) (n=52)	21/40	31/60	0/0	0/0
РПЖ + ПИН-2 (n=96)	1/1 ($p<0,0001$)	86/90 ($p<0,0001$)	8/8 ($p=0,05$)	1/1
РПЖ + ПИН-1 (n=29)	10/34	19/66	0/0	0/0
РПЖ + ХП (n=67)	19/28	48/72	0/0	0/0
РПЖ + ДГПЖ (n=54)	12/22	42/78	0/0	0/0
РПЖ + склерозирующий аденоз (n=11)	2/18	7/64	2/18	0/0
РПЖ + ПИН-2 + ХП (n=71)	0/0	64/90 ($p=0,0002$)	6/9 ($p=0,038$)	1/1

П р и м е ч а н и е: p — статистически значимая разница значений с изолированным раком предстательной железы (контроль).

балла), РПЖ + ХП (1,72±0,06 балла), РПЖ + ДГПЖ (1,78±0,06 балла) (табл. 4).

Сходной по величине оказалась оценка экспрессии Ki-67 у больных с РПЖ + ПИН-2 и РПЖ + склерозирующий аденоз.

Итак, пролиферативная активность опухолевых клеток у больных РПЖ повышается при сочетанном протекании в перитуморальной зоне диспластических процессов и разрастании стромальных компонентов в предстательной железе, что может сказаться в последующем на сроках рецидивирования злокачественного образования.

Таблица 4

Балльная оценка и межгрупповой сравнительный анализ экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках у больных раком предстательной железы с учетом сочетанной патологии в перитуморальной области

№	Сочетанные гистопатологические процессы	M±m	p между группами					
			1	2	3	4	5	6
1	РПЖ без перитуморальных изменений (контроль) (n=52)	1,60±0,07						
2	РПЖ + ПИН-2 (n=96)	2,09±0,04	0,00007					
3	РПЖ + ПИН-1 (n=29)	1,66±0,09	0,66	0,001				
4	РПЖ + ХП (n=67)	1,72±0,06	0,26	0,0002	0,635			
5	РПЖ + ДГПЖ (n=54)	1,78±0,06	0,11	0,004	0,359	0,563		
6	РПЖ + склерозирующий аденоз (n=11)	2,0±0,19	0,087	0,704	0,173	0,219	0,345	
7	РПЖ + ПИН-2 + ХП (n=71)	2,11±0,04	0,00008	0,853	0,001	0,001	0,003	0,628

Обсуждение

В работе проведено гистоморфологическое исследование патологических процессов, протекающих в перифокальной зоне одновременно с аденокарциномой предстательной железы. Выяснилось, что в участках, не пораженных опухолью, чаще встречались признаки ХП (72,4%), ПИН-2 (37,4%) и их сочетания (27,6%). В работах других авторов при гистологическом исследовании операционных биоптатов предстательной железы у пациентов с верифицированным РПЖ указывалось на сочетание аденокарциномы и ПИН в 40–73% [4, 5], РПЖ и ХП — в 86,2% [14]. Безусловно, факт выявления одновременно протекающей патологии не являлся основной целью. Главное, необходимо знать последствия такой ассоциации для течения основного заболевания. Научные работы в этом направлении отсутствуют, рассматривается лишь последовательная связь между фоновыми патологическими процессами в железе и РПЖ в проспективном отношении [15]. Так, в предстательной железе хроническое воспаление ассоциировано с фиброзом стромы, на фоне которого развивается пролиферативная воспалительная атрофия — предшественник ПИН и РПЖ [16].

В настоящее время в литературе встречаются доказательства того, что очаги пролиферативной воспалительной атрофии обладают более высокой пролиферативной активностью, повышенной экспрессией маркера пролиферации Ki-67 по сравнению с эпителием, окружающим опухоль, и нормальным эпителием [17]. Поэтому считается, что такая атрофия — вариант регенерации, а сами очаги могут называться «регенераторными». По уровню пролиферации они сопоставимы с фенотипом ПИН [18].

В нашей работе при оценке экспрессии Ki-67 установлено, что наличие ПИН-2, а также ПИН-2 с ХП в перитуморальной зоне сочетается с повышением

пролиферативной активности клеток аденокарциномы. Склерозирующий аденоз относится к нетипичному варианту ДГПЖ. Частота этой патологии при резецировании предстательной железы по поводу ДГПЖ составляет 2% [18]. В нашем исследовании склерозирующий аденоз встречался в 4,3% случаев (11 из 257), а среди всех случаев ДГПЖ — в 17% (11 из 65). Сочетание склерозирующего аденоза и РПЖ сопровождалось тенденцией к повышению пролиферативной активности клеток аденокарциномы по сравнению с контрольной группой, хотя тенденция не достигла статистической значимости (p=0,087). Малое число случаев одновременно присутствующих РПЖ и склерозирующего аденоза в перитуморальной зоне требует накопления информации в этом направлении для дополнительного изучения связи между признаками.

Заключение

У больных раком предстательной железы целесообразно проводить гистологическое исследование как операционных опухолевых биоптатов, так и перифокальных зон, поскольку выявленная зависимость гистологических изменений перитуморальной зоны и пролиферативной активности опухолевых клеток служит предиктором прогрессии онкологического заболевания.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось никакими источниками.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В.,

- Петровой Г.В. М: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017; 236 с. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu rossii v 2016 godu* [The state of oncological care for the population of Russia in 2016]. Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoy G.V. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (editors)]. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena; 2017; 236 p.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2016; 236 с. *Sostoyanie onkologicheskoy pomoshchi naseleniyu rossii v 2015 godu* [The state of oncological care for the population of Russia in 2015]. Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Petrovoy G.V. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. (editors)]. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena; 2017; 236 p.
3. Ложкин Е.А., Суханов С.А., Кирьянов Н.А. Новые критерии морфологической оценки прогноза рака предстательной железы. Уральский медицинский журнал 2017; 4(148): 70–72. Lozhkin E.A., Suhanov S.A., Kiryanov N.A. New criteria of morphological assessment of the prognosis of the prostate cancer. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal* 2017; 4(148): 70–72.
4. McNeal J.E. Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer* 1969; 23(1): 24–34, [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(196901\)23:1<24::aid-cnrcr2820230103>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(196901)23:1<24::aid-cnrcr2820230103>3.0.co;2-1).
5. Bostwick D.G. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur Urol* 1996; 30(2): 145–152, <https://doi.org/10.1159/000474164>.
6. Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., Франк Г.А. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени: современное состояние проблемы. Архив патологии 2015; 77(1): 69–74. Allina D.O., Andreeva Iu.Iu., Zavalishina L.E., Kekeeva T.V., Frank G.A. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia: state-of-the-art. *Arhiv patologii* 2015; 77(1): 69–74.
7. Горбунова Е.Н., Давыдова Д.А., Крупин В.Н. Хроническое воспаление и фиброз как факторы риска простатических интраэпителиальных неоплазий и рака предстательной железы. Современные технологии в медицине 2011; 1: 79–83. Gorbunova E.N., Davydova D.A., Krupin V.N. Chronic inflammation and fibrosis as risk factors of the prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) and prostate cancer. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2011; 1: 79–83.
8. Iijima J., Konno R., Itano N. Inflammatory alterations of the extracellular matrix in the tumor microenvironment. *Cancers* 2011; 3(3): 3189–3205, <https://doi.org/10.3390/cancers3033189>.
9. Allen M., Jones L.J. Jekyll and Hyde: the role of the microenvironment on the progression of cancer. *J Pathol* 2011; 223(2): 162–176, <https://doi.org/10.1002/path.2803>.
10. Dennis L.K., Lynch C.F., Torner J.C. Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology* 2002; 60(1): 78–83, [https://doi.org/10.1016/s0090-4295\(02\)01637-0](https://doi.org/10.1016/s0090-4295(02)01637-0).
11. Corn P.G. The tumor microenvironment in prostate cancer: elucidating molecular pathways for therapy development. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 183–193, <https://doi.org/10.2147/cmar.s32839>.
12. Nickel J.C., True L.D., Krieger J.N., Berger R.E., Boag A.H., Young I.D. Consensus development of a histopathological classification system for chronic prostatic inflammation. *BJU Int* 2001; 87(9): 797–805, <https://doi.org/10.1046/j.1464-410x.2001.02193.x>.
13. Ковылина М.В., Прилепская Е.А., Сергейко И.П., Моисеенко Т.Н., Колонтарев К.Б., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Прогностическое значение иммуногистохимических маркеров Ki-67 и p53 после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2014; 1: 49–52. Kovylyina M.V., Prilepskaya E.A., Sergeiko I.P., Moiseenko T.N., Kolantarev K.B., Govorov A.V., Pushkar D.Yu. Prognostic value of the immunohistochemical markers Ki-67 and p53 after radical prostatectomy. *Onkourologija* 2014; 1: 49–52.
14. Platz E.A., Kulac I., Barber J.R., Drake C.G., Joshu C.E., Nelson W.G., Lucia M.S., Klein E.A., Lippman S.M., Parnes H.L., Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., De Marzo A.M. A prospective study of chronic inflammation in benign prostate tissue and risk of prostate cancer: linked PCPT and SELECT cohorts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(10): 1549–1557, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-17-0503>.
15. Davidsson S., Fiorentino M., Andrén O., Fang F., Mucci A., Varenhorst E., Fall K., Rider J.R. Inflammation, focal atrophic lesions, and prostatic intraepithelial neoplasia with respect to risk of lethal prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(10): 2280–2287, <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-11-0373>.
16. Leone A., Gershman B., Rotker K., Butler C., Fantasia J., Miller A., Afadada A., Amin A., Zhou A., Jiang Z., Sebo T., Mega A., Schiff S., Pareek G., Golijanin D., Yates J., Karnes R.J., Renzulli J. Atypical small acinar proliferation (ASAP): is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016; 19(1): 68–71, <https://doi.org/10.1038/pcan.2015.52>.
17. Davidsson S., Carlsson J. Prostate cancer and inflammation: the role of miRNAs. *EMJ Oncol* 2013; 1: 56–60.
18. Kuroda N., Katto K., Ohtsuki Y., Hes O., Michal M., Inoue K., Ohara M., Mizuno K., Lee G.H. Hybrid sclerosing adenosis and basal cell hyperplasia of the prostate. *Med Mol Morphol* 2010; 43(4): 226–230, <https://doi.org/10.1007/s00795-009-0449-8>.