

## Листовидная опухоль предстательной железы: обзор литературы и описание случая

Е.В. Поддубская, О.П. Сотникова, И.П. Коваленко, Д.В. Комов  
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Контакты: Ольга Павловна Сотникова olga100va@yandex.ru

*Листовидная опухоль предстательной железы является редким новообразованием с плохо изученным патогенезом. Гистологическая структура ее напоминает строение листовидной опухоли молочной железы, что выражается в гиперплазии эпителия и каналов ткани железы. Существует множество терминов для описания этой патологии, например атипичная гиперплазия филоидного типа, филоидная цистосаркома. Злокачественный потенциал этой опухоли не ясен и затрудняет прогноз и лечение.*

**Ключевые слова:** листовидная опухоль, предстательная железа, патогенез

### Phylloides tumor of the prostate: a review of literature and a case report

E.V. Poddubskaya, O.P. Sotnikova, I.P. Kovalenko, D.V. Komov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

*Phyllodes tumor of the prostate is a rare neoplasm with poorly understood pathogenesis. Histologically, it resembles phyllodes tumor of the breast with hyperplastic epithelium lined cysts and channels embedded in a variably cellular stroma. A variety of terms have been used to describe these lesions, including phyllodes type of atypical hyperplasia, cystosarcoma phyllodes. The malignant potential of this tumor is unclear and has resulted in confusion in terms of prognosis and treatment.*

**Key words:** phyllodes tumor, prostate, pathogenesis

#### Введение

Филлоидные опухоли предстательной железы (ПЖ) являются очень редкими новообразованиями с непредсказуемыми клиническими особенностями. В настоящее время имеются сообщения о 60 изученных случаях листовидной опухоли ПЖ. Ранее использовались различные термины для обозначения сущности данного новообразования, например: атипичная стромальная гиперплазия, филлоидный тип гиперплазии, простатическая эпителиально-стромальная опухоль и листовидная цистосаркома.

#### Клинико-иммуноморфологические особенности

Пациенты обычно предъявляют жалобы на задержку мочи, в ряде случаев острую, гематурию, дизурию. Пик заболеваемости приходится на 6–7-ю декады жизни [1, 2]. Клинические свойства, иммуногистохимический профиль, биологические особенности и наиболее эффективные методы лечения этой не обычной опухоли мало изучены. В 2004 г. Всемирная организация здравоохранения обнародовала классификацию опухолей мочеполовой системы. Опухоли специализированной простатической стромы были разделены на стромальную пролиферацию ПЖ с неопределенным потенциалом малигнизации (STUMP) и злокачественную опухоль, исходящую из стромы ПЖ (саркому) [3]. Филлоидные опухоли ПЖ представляют собой образования, состоящие из выстлан-

ных эпителием кист и каналов, внедренных в клеточную строму. В период с 1998 по 2006 г. группа Эпштейна из медицинского университета Дж. Хопкинса провела 2 серии клинико-патологических исследований среди 22 и 50 случаев специфической стромальной опухоли ПЖ. Они использовали ту же классификацию (STUMP и саркома), основанную на морфологических критериях, включая стромальную клеточность, митотическую активность, клеточную атипию, некрозы и гиперплазию стромы. Были описаны 4 отчетливых гистологических подтипа STUMP: 1) строма с наличием разбросанных атипичных клеток (дегенеративная атипия); 2) гиперклеточная строма; 3) обширная миксоидная строма; 4) филлоидный тип. Однако ученые также обнаружили, что эти 4 гистологических подтипа STUMP не коррелируют с клиническими особенностями или вероятностью трансформации в саркому [2, 4]. Этим обусловлены недостатки классификации с использованием только гистологических особенностей, поскольку не всегда имеется корреляция с клиническим течением. Таким образом, саркома может возникать среди опухолей любой степени дифференцировки. D.G. Bostwick и соавт., изучив 23 случая листовидной опухоли ПЖ, предложили распределить эти образования на 3 категории (низкую, среднюю и высокую степень), основываясь на комбинации клеточности стромы, атипии клеток, митотической активности и стромально-эпителиального соотношения [5].

Подобная система градации поможет лишь предположить исход часто рецидивирующих опухолей и необходимость чаще, чем обычно, подозревать наличие саркомы и метастатических изменений [6, 7]. Листовидная опухоль ПЖ обладает свойством рано рецидивировать и подвергаться при этом саркоматозной трансформации, кроме того, неоплазия способна распространяться за пределы железы (экстракапсулярный рост), обладает способностью к инфильтративному росту и даже метастазированию [7–11]. Как и ее аналог в молочной железе, листовидная опухоль ПЖ состоит из эпителиального компонента, формирующего комплексы долек в клеточной строме [1]. Имеющиеся сведения о клинико-патологических свойствах, биологических особенностях и лечении этих опухолей получены из ограниченного числа отдельно описанных клинических случаев. Не описаны специфические морфологические признаки, надежно предсказывающие клинические свойства опухоли. Генетические особенности листовидной опухоли ПЖ в основном не изучены и поэтому неизвестны. По данным единичных исследований, продемонстрировано, что в опухоли присутствуют оба компонента — эпителиальный и стромальный, а неопластическая пролиферация происходит из различных клональных источников [6]. Также было обнаружено, что амплификация *EGFR* гена является общей и ассоциирована с опухолевой прогрессией в листовидных опухолях молочной железы [7]. Однако подобные анализы не представлены в отношении листовидной опухоли ПЖ. В клетках опухоли была выявлена положительная реакция на *EGFR* и рецепторы андрогенов. *EGFR* проявляется главным образом в базальном слое эпителия. Строма опухоли иммуногистохимически негативна в отношении таких маркеров, как Her-2/neu и c-kit.

В последние годы исследуются потенциальные биомаркеры, которые могли бы использоваться в сочетании с морфологическим исследованием для предопределения свойств многих неоплазий. Суперсемейство *EGFR* состоит из трансмембранных тирозинкиназ факторов роста, часть которых имеет сходство по структуре и функциям. Они включают 4 определенных рецептора (*EGFR/erbB-1*, Her2/*erbB-2*, Her3/*erbB-3*, и Her4/*erbB-4*) и играют важную роль для выживаемости и пролиферации опухолевых клеток. *EGFR* (*EGFR*, Her-1, c-*erbB-1*) экспрессируются на многих эпителиальных клетках опухолей человека, включая немелкоклеточный рак легкого и колоректальный рак [5, 12]. С. Kersting и соавт. выявили, что 19 % листовидных опухолей ПЖ (75 % случаев от злокачественных листовидных опухолей ПЖ) являются *EGFR*-иммунопозитивными в стромальном компоненте. Полная амплификация гена *EGFR* с помощью FISH-реакции была выявлена в 6 из 57 случаев (16 %) и амплификация интрона-1 *EGFR* подтверждена с по-

мощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 23 из 55 случаев (42 %). Ученые также обнаружили, что сверхэкспрессия *EGFR* была ассоциирована с прогрессированием филоидных опухолей ПЖ [13]. В 1 случае было 3 рецидива листовидной опухоли перед тем, как произошла трансформация в саркому, в другом — 3 рецидива предшествовали развитию метастаза в передней брюшной стенке. В 2 случаях не было клинически значимых данных.

Эти данные предполагают, что таргетная терапия против *EGFR* может быть полезна для пациентов с листовидными опухолями ПЖ, в которых обнаружена сверхэкспрессия *EGFR* или/и амплификация гена.

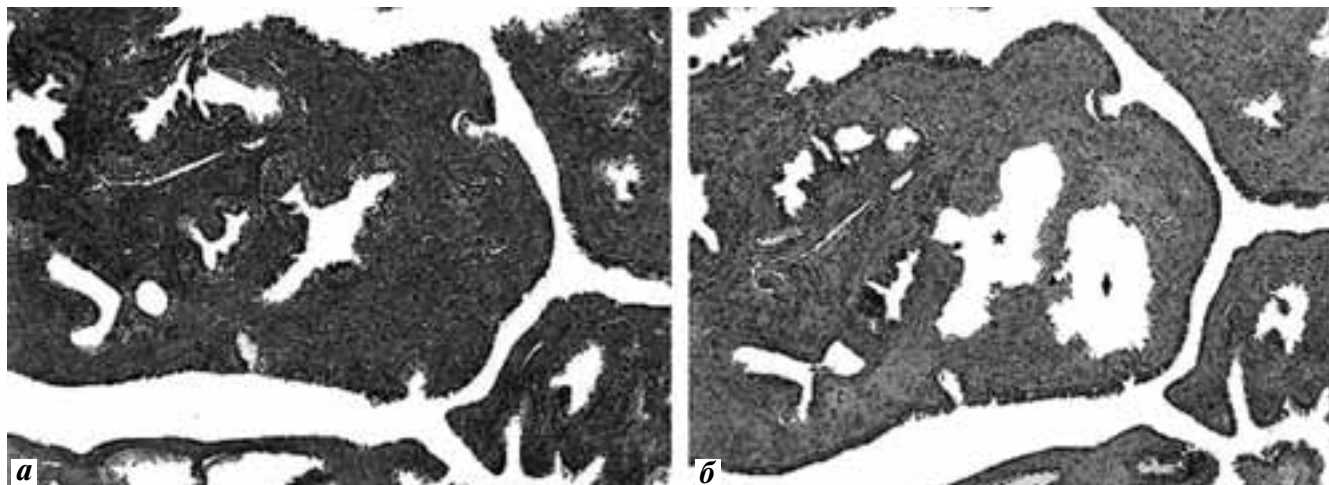
В одном из исследований обнаружено, что выявление рецепторов андрогенов было частым и стойким как в стромальном (6 из 10 опухолей), так и в эпителиальном компонентах (7 из 10 опухолей) листовидных опухолей ПЖ. Поэтому антиандрогеновая терапия может иметь смысл у пациентов с наличием экспрессии рецепторов андрогенов в опухоли [1].

Сверхэкспрессия Her-2/neu выявлена в опухолях разных органов, включая молочную железу, мочевой пузырь, яичники, эндометрий, легкие, и ассоциирована с плохим прогнозом [13, 14]. Недавно J.N. Eble и соавт. обнаружили сверхэкспрессию Her-2/neu в андрогензависимых опухолях ПЖ, не связанных с амплификацией гена [15].

По данным M. Herawi и соавт. [16], при исследовании листовидных опухолей ПЖ экспрессия c-kit в стромальном компоненте не была выявлена ни в одном случае. Достаточно редко она определялась и в эпителиальном компоненте (2–5 % клеток со слабой интенсивностью). Учитывая, что c-kit часто определяется при озлокачествлении листовидных опухолей молочной железы, можно предположить, что развитие их аналога в ПЖ имеет другой патогенез, не связанный с экспрессией этого белка. Но эти данные не являются абсолютными, поскольку изучено незначительное количество случаев (11 наблюдений) [17].

Мало известно о генетических аномалиях в этих опухолях. По данным McCarthy и соавт., у всех больных листовидной опухолью ПЖ было обнаружено наличие потерь аллелей генов как в эпителиальном, так и в стромальном компонентах (рис. 1) [1]. Во всех случаях сочетания стромального и эпителиального компонентов (по данным M.R. Pins и соавт.) были установлены потери аллелей в 5 локусах хромосом [18].

Основным методом лечения при данной патологии является хирургическое удаление новообразования, но некоторые из них способны рецидивировать и даже метастазировать. Однако, учитывая иммуногистохимические особенности новообразования, можно сказать, что анти-*EGFR* (цетуксимаб) и антиандрогеновые агенты могут быть использованы для лечения опухолей, экспрессирующих *EGFR* и андрогеновые рецепторы [19].



**Рис. 1.** Лазерная микродиссекция образца листовидной опухоли ПЖ. Маркированы эпителиальный (\*) и стромальный (□) компоненты опухоли перед микродиссекцией (а) и после (б) нее

### Клинический случай

Низкая частота встречаемости листовидной опухоли ПЖ в популяции препятствует дальнейшему изучению этой редкой патологии. Приводим клинический случай заболевания.

Пациент Т., 51 год, обратился в клинику РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в январе 2008 г. с жалобами на боли в низу живота, в области промежности, прямой кишке, кровянистые выделения из прямой кишки, лихорадку до 38 °С. При изучении анамнеза стало известно, что с 2005 г. у больного наблюдалось периодическое затруднение мочеиспускания, особенно по ночам. Однократно (в ноябре 2007 г.) отмечена острая задержка мочи, которая была выведена катетером. С декабря беспокоили жалобы на учащенное мочеиспускание ночью, до 4–5 раз, и боли в низу живота. В связи с клиникой острой задержки мочи пациенту была выполнена цистостомия и установлен дренаж.

При обследовании по месту жительства пациента показатель общего ПСА (ПСА общ.) составлял 50,2 нг/мл. На основании этого была выполнена биопсия ПЖ. По данным гистологического исследования установлен диагноз низкодифференцированной аденокарциномы ПЖ. В результате биопсии опухолевого образования малого таза сформировался прямокишечный свищ. По данным обзорной рентгенографии костей таза и тазобедренных суставов костно-деструктивных изменений не было выявлено. Заключение по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной по месту жительства: ПЖ расположена типично, шарообразной формы с нечеткими неровными контурами до 9 × 9,5 × 9,6 см. Центральная часть железы дифференцируется от периферической за счет смещения к периферии собственной ткани объемным образованием. По окружности определяются спайки капсулы опухоли с клетчаткой. Семявыносящий проток и семенные пузырьки уплощены, дефор-

мированы за счет оттеснения их ПЖ медиально и вниз, структура не изменена. Измененных лимфатических узлов не выявлено. Мочевой пузырь имеет нечеткие контуры, в области пузырно-простатической связки контуры размыты. Опухоль ПЖ с прорастанием в хирургическую капсулу.

При поступлении и осмотре в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН пациент предъявлял жалобы боли в низу живота, прямой кишке, лихорадку до 38,5 °С. При осмотре было выявлено следующее: живот мягкий, болезненный в нижней трети, при пальпации объемные образования не выявлены. Асцит, перитонеальных симптомов не отмечено. По средней линии на 3 см ниже пупка установлена эпицистостома. Функционирует адекватно. По данным ректального исследования обнаружено, что на высоте 6 см от анального канала определяется нижний полюс плотного, бугристого образования. На передней стенке прямой кишки определяется ее дефект, до 1,0 см в диаметре.

Был выполнен ряд инструментальных методов исследования. По данным УЗИ брюшной полости и малого таза отмечено, что мочевой пузырь сдавлен, распластан на опухоли, имеющей размеры 10,3 × 9,3 × 9,6 см, солидной структуры с кистозными включениями. ПЖ не дифференцируется. Забрюшинные ЛУ не изменены. При описании МРТ органов малого таза выявлено следующее: в полости малого таза между прямой кишкой и мочевым пузырем определялась неоднородной структуры опухолевое образование с жидкостными участками и кальцинатами, с четкими контурами, в плотной тонкой капсуле, размерами 8,0 × 8,0 × 10,0 см. Свободной жидкости в полости малого таза не выявлено. Таким образом, образование соответствовало внеорганной опухоли малого таза, возможно являющейся тератоидной опухолью (рис. 2). При использовании дополнительных методов исследования, таких как сцинтиграфия скелета, пато-





Рис. 2. МРТ-картина внеорганичной забрюшинной опухоли малого таза

логии не обнаружено. Данных, подтверждающих диссеминацию процесса, не выявлено. Цитологическое исследование отделяемого из прямокишечного свища не показало опухолевой патологии, все поля зрения были покрыты элементами воспаления. При пересмотре гистологических препаратов установлено, что образец ткани ПЖ не имеет признаков опухолевого поражения. При осмотре большого урологом была установлена доброкачественная гиперплазия ПЖ. Показатели опухолевых маркеров, такие как  $\beta$ ХГЧ 0,1 мМЕ/мл, АФП 2,45 МЕ/мл, РЭА 1,97 нг/мл, ПСА общ. 5,2 нг/мл, соответствовали норме. Биохимический анализ крови патологии не выявил: мочевая кислота — 111 мкмоль/л, мочеви́на — 5,5 ммоль/л, аланинаминотрансфераза — 46,4 Ед/л, щелочная фосфатаза — 573 Ед/л, также как и общий анализ крови.

С учетом всех вышеперечисленных результатов обследования был постановлен диагноз: внеорганичная опухоль малого таза.

Было решено выполнить удаление внеорганичной опухоли.

При ревизии органов брюшной полости признаков распространения процесса не выявлено. Была выделена опухоль размерами 10,0 × 8,5 см, лилового цвета, в капсуле, расположенная под тазовой брюшиной. Материал

был отправлен на срочное гистологическое исследование, которое показало: макроскопически узловое образование до 10,0 см в диаметре, нестрого вида, серо-желтого цвета с наличием плотных участков и микрополостей, представлено соединительной тканью с наличием железистых структур (рис. 3).

По данным срочной биопсии не было возможности дифференцировать опухоль между злокачественным и доброкачественным процессом. С учетом наличия свища передней стенки прямой кишки была сформирована одноствольная колостома. Согласно данным планового гистологического исследования узловое образование малого таза было представлено плотной фиброзной тканью с кистозно-расширенными железами простатического типа, наличием массивных очагов некроза, выраженной очагово-диффузной лимфоидно-клеточной инфильтрацией с большим количеством сегментоядерных лейкоцитов. По периферии определяется ткань ПЖ.

Морфологическая картина соответствовала листовидной опухоли ПЖ.

Учитывая отсутствие рецидива, в сентябре 2008 г. больному выполнили восстановление непрерывности толстой кишки.



Рис. 3. Макроскопическая картина опухоли

## Л И Т Е Р А Т У Р А

1. McCarthy R.P., Zhang S., Bostwick D.G. et al. Molecular genetic evidence for different clonal origins of epithelial and stromal components of phyllodes tumor of the prostate. *Am J Pathol* 2004;165(4):56–72.
2. Reese J.H., Lombard C.M., Krone K., Stamey T.A. Phyllodes type of atypical prostatic hyperplasia: a report of 3 new cases *J Urology* 1987;138:623–6.
3. Attah E.B., Nkposong E.O. Phyllodes type of atypical prostatic hyperplasia. *J Urology* 1976;15:762–4.
4. Watanabe M., Yamada Y., Kato H. et al. Malignant phyllodes tumor of the prostate: retrospective review of specimens obtained by sequential transurethral resection. *Pathol Int* 2002;52:777–83.
5. Bostwick D.G., Hossain D., Qian J. et al. Phyllodes tumor of the prostate: long-term followup study of 23 cases. *J Urology* 2004;172:894–9.
6. Cheng L., Song S.Y., Pretlow T.G. et al. Evidence of independent origin of multiple tumors from patients with prostate cancer. *J Natl Cancer Institute* 1998;90:233–7.
7. Brandli D.W., Ulbright T.M., Foster R.C. et al. Stroma adjacent to metastatic mature teratoma after chemotherapy for testicular germ cell tumor is derived from the same progenitor cells as the teratoma. *Cancer Res* 2003;63:6063–8.
8. Emmert-Buck M.R., Vöcke C.D., Pozzatti R.O. et al. Allelic loss on chromosome 8p12–21 in microdissected prostatic intraepithelial. Neoplasia *Canc Res* 1995;55:2959–62.

9. Vocke C.D., Pozzatti R.O., Bostwick D.G. et al. Analysis of 99 microdissected prostate carcinomas reveals a high frequency of allelic loss on chromosome 8p12–21. *Cancer Reserch* 1996;56:2411–6.
10. Cheng L., Leibovich B.C., Bergstralh E.J. et al. p53 alteration in regional lymph node metastases from prostate carcinoma: a marker for progression? *Cancer* 1999; 85:2455–9.
11. Isaacs J.T., Lundmo P.I., Berges R. et al. Androgen regulation of programmed death of normal and malignant prostatic cells. *J Andrology* 1992;13:457–64.
12. Wang X., Jones T.D., Zhang S. et al. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of the prostate. *Modern Pathology* 2007;20:175–82.
13. Kersting C., Kuijper A., Schmidt H. et al. Amplifications of the epidermal growth factor receptor gene (egfr) are common in phyllodes tumors of the breast and are associated with tumor progression. *Laboratory Investigation* 2006;86:54–61.
14. Tan P.H., Jayabaskar T., Yip G. et al. p53 and c-kit (CD117) protein expression as prognostic indicators in breast phyllodes tumors: a tissue microarray study. *Modern Pathology* 2005;18:1527–34.
15. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I. et al. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press 2004;21:36.
16. Herawi M., Epstein J.I. Specialized stromal tumors of the prostate: a clinicopathologic study of 50 cases. *Am J Surg Path* 2006;30:694–704.
17. Bhat D.M., Pofflee S.V., Kotwal M.N. et al. Giant cystosarcoma phyllodes tumor of prostate: Case report of a rare entity. *Indian J Cancer* 2004;41:33.
18. Pins M.R., Campbell S.C., Laskin W.B. et al. Solitary fibrous tumor of the prostate. A report of 2 cases and review of the literature. *Arch Pathology Lab Med* 2001;125:274–7.
19. Yamamoto S., Ito I., Miki M et al. Malignant phyllodes tumor of the prostate. *Int J Urol* 2000;7:378–82.