

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.049

高级别前列腺上皮内瘤(HGPIN)的研究新进展

林 洋 原劲杨 安瑞华[△]

(哈尔滨医科大学第一附属医院 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要:前列腺上皮内瘤(HGPIN)分为低级别上皮内瘤与高级别上皮内瘤,目前高级别前列腺上皮内瘤是公认的前列腺腺癌的癌前病变,在形态学、遗传学和分子生物学特点上和前列腺癌有许多相似之处。其病因仍不明,临床上影像学检查和实验室检查对其诊断帮助不大,其诊断主要依靠病理组织学检查,包括前列腺穿刺活检与手术切除的组织。免疫组织化学染色应用 P504S、P63、34 β E12 有助于和前列腺癌相鉴别。而首次穿刺活检诊断为 HGPIN 的患者应定期复查血 PSA 和定期行增加穿刺针数的活检,是否对 HGPIN 行前列腺癌的治疗方法尚存在争议,本文对高级别前列腺上皮内瘤的研究进展做综述如下。

关键词:前列腺上皮内瘤;前列腺穿刺活检

中图分类号:R697.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)06-1188-03

Study Progress Of High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia

LIN Yang, YUAN Jin-yang, AN Rui-hua[△]

(The First Clinical College of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The classification of prostatic intraepithelial neoplasia includes low-grade prostatic intraepithelial neoplasia (LGPIN) and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN). HGPIN is a lesion which is now believed to be a precursor of prostatic adenocarcinoma, and it has many morphologic, genetic and molecular alterations similar to prostatic adenocarcinoma. The aetiology of HGPIN remains unknown. Currently its diagnosis can only be made by microscopic examination of prostate tissue getting from needle core biopsy or the treatment such as TURP, while the imaging examination and laboratory examination give little help. Immunostaining using P504S, P63 and 34 β E12 can distinguish HGPIN from prostatic adenocarcinoma. The patients who were diagnosed HGPIN in the initially prostate biopsy should regularly follow-up the serum PSA and take repeat biopsy with an increasing number of needles. There is a controversy on whether the treatment of prostatic adenocarcinoma can be performed for HGPIN. This article reviewed related progress about HGPIN.

Key words: High-grade intraepithelial neoplasia; Prostate Biopsy

Chinese Library Classification(CLC): R697.3 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)06-1188-03

前言

前列腺上皮内瘤(HGPIN)指的是前列腺导管、小管和腺泡上皮细胞的异常增生,最初被叫做导管内不典型增生,由 Bostwick 和 MacNeal 1986 年提出^[1],1989 年美国 Bethesda 召开的国际会议上专家们一致同意用前列腺上皮内瘤(PIN)这一术语命名这一病变,最初 PIN 分 I、II、III 级,近年来将 PIN I 级定位低级别前列腺上皮内瘤(LGPIN),PIN II 级、III 级定义为高级别上皮内瘤(HGPIN)。由于 LGPIN 接近于正常或轻度增生的前列腺上皮细胞,目前已经不作为一种单独的病例诊断,以免和 HGPIN 混淆影响临床治疗。本文就 HGPIN 的最新研究进展综述如下。

1 流行病学

HGPIN 的人群发病率和前列腺癌相似,欧美人群发病率

作者简介:林洋(1986-),男,硕士研究生,医师,研究方向:前列腺上皮内瘤。

[△] 通讯作者:安瑞华,电话:13804571000,

E-mail: ANRUIHUA@yahoo.com

(收稿日期:2013-04-30 接受日期:2013-05-24)

较高,亚洲人群发病率较低,LGPIN 最早发生于 20-30 岁之间,而 HGPIN 多发生于 40 岁以上人群,随着年龄的增长,HGPIN 的发病率、病灶体积、病灶数目都有所增加^[2]。由于行前列腺特异性抗原系列检查异常而行前列腺穿刺活检的人群不同,HGPIN 的检出率也不同,从 0.76%-20%不等,平均为 7.7%^[3-6],另外这也和病理医生的标本制作技术有关。有学者报道,发现 HGPIN 并已进展为前列腺癌的时间在 29-36 个月之间^[7]。以往初次用六针穿刺法发现 HGPIN 而再次活检前列腺癌检出率很高,最高达 80%,但近年来由于初始穿刺针数增加,再次活检前列腺癌检出率有所下降约为 24%左右^[5,7]。

2 分子生物学

与 HGPIN 相关的分子生物学改变超过了 50 种,至少有 10 种也和前列腺癌相关^[8,9]。此外至少有 36 种以上介于正常前列腺和前列腺癌之间,许多学者对此进行了研究后得出结论:HGPIN 是前列腺癌的癌前病变^[9]。TMPRSS2-ERG 基因片段表达在 30%-79%的前列腺癌组织中,研究发现这个基因片段在 16%-19%的 HGPIN 中也有表达,在 PIN 向前列腺癌发展过程中 TMPRSS2-ERG 基因片段起重要作用^[10,11]。在 HGPIN 中也能发现在细胞增殖与凋亡过程中存在多种调节异常,这可能

是 HGPIN 进展为前列腺癌的一个因素。m-TOR 调节通路细胞周期进程,抑制 m-TOR 通路能抑制前列腺癌细胞的生长,14-3- δ 是一种调节 m-TOR 通路的蛋白,从 HGPIN 至 Gleason6 分、7 分至更高级别的前列腺癌表达逐渐增多^[12],而 Akt 是 m-TOR 通路的上游信号转换器,在 HGPIN 形成过程中也起了重要重要作用^[13]。Elkhwaji 等用大肠埃希菌注射小鼠尿道内,建立小鼠急性和慢性细菌性前列腺炎,通过免疫组化染色和免疫荧光染色发现,慢性细菌感染、炎症导致细胞增殖过程中产生基因异常,氧化应激,小鼠前列腺内出现 HGPIN,提示慢性细菌感染可能是 PIN 产生的一个重要原因^[14]。Michael J 等对小鼠实验发现 Sirt 基因与 HGPIN 相关,在小鼠剔除 Sirt 基因引起抑制了自体吞噬功能,引起 HGPIN 改变^[15]。Sang Hyun Lee 等通过小鼠实验发现 p110 β 能够通过磷脂酰肌醇通路调节细胞增殖、凋亡、肿瘤形成等,在 p110 β 活化情况下在小鼠前列腺出现 HGPIN,而剔除 p110 β 能够一定程度上抑制 HGPIN 形成^[16]。

3 病理组织学特点

HGPIN 的病理组织学特点为上皮细胞增生,层次增多,排列紊乱,细胞核增大,染色体增多,核仁异型性,基底细胞连续性可中断,但与其与前列腺癌重要区别在于其基底膜保持完整^[1]。HGPIN 常见的病理类型有四种,分别为丛状型、微乳头状型、筛状型、扁平状型,但其具体病理类型和前列腺癌的相关性仍在研究中。Kronz 等指出微乳头状型和筛状型 HGPIN 患者前列腺癌再次活检前列腺癌检出率为 58.3%,而扁平状型和丛状型只有 16.7%^[17]。免疫组化应用 P504S、P63、34 β E12 联合染色有助于前列腺良性病变、HGPIN 和前列腺癌的鉴别。P504S 表达于前列腺癌及前列腺上皮胞质中,基底细胞及间质细胞阴性,前列腺癌染色多为阳性或强阳性,HGPIN 及前列腺良性增生多为阴性或弱阳性。34 β E12 和 P63 是前列腺腺管周围基底细胞常用的标记抗体,34 β E12 表达于基底细胞质中,P63 表达于基底细胞核,前列腺良性病变多为 100%阳性表达,而 HGPIN 成不连续表达,前列腺癌基本不表达。由于 HGPIN 与小腺泡性前列腺癌有很强的相似性,要准确诊断,还要对怀疑恶性的腺体及周围组织仔细比较。由于前列腺癌常伴发 HGPIN,并且受取材量的限制,首次穿刺有可能漏诊前列腺癌。随着 HGPIN 病灶数目增多和体积的增大,其再次活检前列腺癌检出率和癌灶数目也相应增加^[18,19]。Bish 对 200 例首次穿刺活检诊断为 HGPIN 的患者随访发现 28.8%的病例再次活检发现前列腺癌^[20]。因此首诊为 HGPIN 的患者在随访再次活检应采用包括原发病灶及其周围组织的整个前列腺的扩大穿刺活检法,有助于减少漏诊率^[5,21]。

4 诊断

目前多数学者认为直肠指检、血前列腺特异性抗原系列检查对 HGPIN 没有明显的诊断意义。Guillaume Ploussard 等对 2006 例患者进行穿刺活检,结合和患者的临床资料及病理结果认为单纯 HGPIN 不会引起血 PSA 升高^[22]。但 Weinstein 等研究发现 50% HGPIN 患者血 PSA 升高,但升高范围不大,介于良性前列腺增生与前列腺癌之间^[23]。HGPIN 最终确诊仍需病理检查。

5 治疗

HGPIN 的重要性在于其与前列腺癌的密切关系,但是在处理方案上仍存在分歧,大部分学者建议对 HGPIN 进行规律的严密随访,内容包括前列腺穿刺活检及血 PSA 检测,随访时间以往为 2 年内 3-6 个月一次,2 年后每年一次。San Francisco 等提出多针穿刺活检诊断为单纯 HGPIN 的患者每 6-12 个月随访一次,血 PSA 升高,直肠指检前列腺异常及经直肠前列腺超声异常者再次活检是安全可行的^[24]。多数学者不主张对 HGPIN 行前列腺癌根治术或放射治疗。而 Bostwick 等回顾了 21 例穿刺报告为 HGPIN 行前列腺癌根治术的患者资料,其中 19 例证实有癌灶存在,建议当患者有高龄、高 PSA、穿刺活检有两处以上病理提示 HGPIN 的高危因素时可以考虑前列腺癌防治方法^[25]。而对 HGPIN 进行雄激素阻断治疗,可以使分化不良的细胞凋亡,增生不良的腺体萎缩,从而预防和延缓前列腺癌的发生,Aldo V Bono 等对 20 例 HGPIN 患者进行比卡鲁胺每天 50mg、疗程 6 个月的治疗,与对照组相比,6 个月后 HGPIN 病灶明显变少、血 PSA 明显变低、前列腺体积明显缩小,但并未减少前列腺癌的发生^[26]。然而也有研究认为这会诱导非激素依赖性前列腺癌的产生。

6 展望

所以,HGPIN 作为前列腺的癌前病变,其具体病因以及 HGPIN 通过何种途径发展为前列腺癌,如何在其癌变前临床干预阻止其癌变,有可能成为日后治疗 HGPIN 的主要方法,这些仍然需要临床上进一步探讨。

参考文献(References)

- [1] Bostwick DG, McNeal JE. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate[J]. Human pathology, 1986, 17: 64-71
- [2] Orhan Koca, Selahattin Caliskan, et al. Significance of Atypical Small Acinar Proliferation and High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in Prostate Biopsy[J]. Korean J Urol, 2011, 52: 736-740
- [3] Bostwick DG, Cheng L. Precursors of prostate cancer[J]. Histopathology, 2012, 60: 4-27
- [4] Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A. Mechanisms of disease: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed preneoplastic lesions in the prostate [J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4: 321-332
- [5] Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care[J]. J Urol, 2006, 175: 820-834
- [6] Zynger DL, Yang X. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia of the prostate: the precursor lesion of prostate cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2009, 2: 327-338
- [7] Guzzo TJ, Kutikov A, Canter DJ, et al. The clinical and pathological history of prostate cancer progression in men with a prior history of high grade prostatic intraepithelial neoplasia[J]. Can J Urol, 2008, 15: 4174-4178
- [8] Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia [J]. Mod Pathol, 2004, 17: 360-379
- [9] Mosquera JM, Perner S, Genega EM, et al. Characterization of TM-

- PRSS2-ERG fusion high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and potential clinical implications [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14: 3380-3385
- [10] Scott A, Bharathi Laxman, et al. Role of the TMPRSS2-ERG Gene Fusion in Prostate Cancer[J]. Neoplasia, 2008, 10: 177-188
- [11] Perner S, Mosquera JM, Demichelis F, et al. TMPRSS2-ERG fusion prostate cancer: an early molecular event associated with invasion[J]. Am J Surg Pathol, 2007, 31: 882-888
- [12] Evren S, Dermen A, Lockwood G, et al. mTOR-RAPTOR and 14-3-3sigma immunohistochemical expression in high grade prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic adenocarcinomas: a tissue microarray study[J]. J Clin Pathol, 2011, 64: 683-688
- [13] Robert E, George Zotalis. Morphoproteomic Confirmation of a Constitutively Activated mTOR Pathway in High Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia and Prostate Cancer [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2008, 1: 333-342
- [14] Elkahwaji JE, Hauke RJ, et al. Chronic bacterial inflammation induces prostatic intraepithelial neoplasia in mouse prostate[J]. British Journal of Cancer, 2009, 101: 1740-1748
- [15] Michael J, Mathew C, et al. Disruption of a Sirt1 Dependent Autophagy Checkpoint in the Prostate Results in Prostatic Intraepithelial Neoplasia Lesion Formation [J]. Cancer Res, 2011 February 1, 71(3): 964-975
- [16] Sang Hyun Lee, George Poulgiannis, et al. A constitutively activated form of the p110 β isoform of PI3-kinase induces prostatic intraepithelial neoplasia in mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(24): 11002-11007
- [17] Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, et al. Predicting cancer following adiagnosis of high-grade prostatic intrathelial neoplasia on needle biopsy :data on men with more than one follow up biopsy [J]. Am J Surg Pathol, 2001, 25(8): 1079-1085
- [18] Antonelli A, Tardanico R, Giovanessi L, et al. Predicting prostate cancer at rebiopsies in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a study on 546 patients. Prostate Cancer[J]. Prostatic Dis, 2011, 14: 173-176
- [19] Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, et al. Mechanisms of disease: high-grade prostatic intraepithelial neoplasia and other proposed preneoplastic lesions in the prostate[J]. Nat Clin Pract Urol, 2007, 4: 321-332
- [20] Bish ara T, Ramn an i DM, Ep stein JI, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern [J]. Am J Surg Pathol 2004, 28(5): 629-633
- [21] Godoy G, Taneja SS. Contemporary clinical management of isolated high-grade prostatic intrathelial neoplasia [J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2008, 11(1): 20-31
- [22] Guillaume Ploussard, Gwendoline Plennevaux, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation on initial 21-core extended biopsy scheme: incidence and implications for patient care and surveillance [J]. World J Urol, 2009, 27(5): 587-592
- [23] Weinstein MH, Epstein JI. Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy[J]. Hum Pathol, 1993, 24(6): 624-629
- [24] San Francisco IF, Olumi AF, Kao J, et al. Clinical management of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extend needle biopsies[J]. BJU Int, 2003, 91(4): 350-354
- [25] Bostwick DG, Liu L, Qian J, et al. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia[J]. Rev Urol, 2004, 6(4): 171-179
- [26] Aldo V Bono, Roberta Mazzucchelli, et al. Bicalutamide 50 mg monotherapy in patients with isolated high-grade PIN: findings in repeat biopsies at 6 months[J]. J Clin Pathol, 2007, 60: 443-446

(上接第 1179 页)

- [21] Ren H, Cao Y, Zhao Q, et al. Proliferation and differentiation of bone marrow stromal cells under hypoxic conditions [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2006, 347(1): 12-21
- [22] 赵彤, 李海生, 朱玲玲, 等. 低氧促进 hMSCs 向多巴胺能神经元分化[J]. 基础医学与临床, 2007, 4(27): 377-381
- Zhao Tong, Li Hai-sheng, Zhu Ling-ling, et al. Hypoxia promotes hMSCs differentiation to dopaminergic neurons [J]. Preclinical and clinical, 2007, 4(27): 377-381
- [23] 李海生, 牟心红, 孟祥艳, 等. 低氧对人骨髓间充质干细胞向胆碱能神经元分化的影响[J]. 武警医学院学报, 2010, 9: 681-684+676
- Li Hai-sheng, Mu Xin-hong, Meng Xiang-Yan, et al. Effect of hypoxia on human bone marrow mesenchymal stem cells to the cholinergic neuronal differentiation Journal of Logistics University of Capf(Medical Sciences), 2010, 9: 681-684+676