

Дуб А.А.¹, Четер И.Р.¹

Характеристика маркеров клеточного обновления и уровень экспрессии IGF-1R, EGFR, AR при атипичной мелкоацинарной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы

¹ ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России кафедра патологической анатомии и судебной медицины, г. Челябинск

Dub A. A., Cheter I. R.

Cell renewal markers and IGF-1R, EGFR, AR expression level of atypical small acinar proliferation and prostate carcinoma of different grades

Резюме

Использовали образцы биопсии предстательной железы, полученные у 90 пациентов составили 6 групп по результатам морфологической диагностики: с атипичной мелкоацинарной пролиферацией (АМАП) и карциномой 1, 2, 3, 4 и 5 групп. Группой контроля служили тканевые образцы нормальной простаты. Используются морфологические и статистические методы исследования. Самый низкий уровень митотической активности выявлен при атипичной мелкоацинарной пролиферации предстательной железы [Me = 3% (1-6)]. Наибольшая экспрессия каспазы-3 обнаружена при атипичной мелкоацинарной пролиферации предстательной железы [Me = 14% (3-31)]. Наименьшая экспрессия маркера каспазы-3 выявлена при аденокарциноме Grade group 5 [Me = 3% (1-12)]. Самый низкий уровень экспрессии AR выявлен при АМАП, самый низкий уровень экспрессии маркера к IGF-1R и EGFR – обнаружен при аденокарциноме Grade Group 2. Самый высокий уровень экспрессии маркера к EGFR обнаружен при аденокарциноме Grade Group 1 [Me=55% (50-58)]. Наибольшее сходство по изучаемым маркерам демонстрирует АМАП и аденокарцинома Grade group 1 и 2. Полученные данные могут дополнить звенья морфогенеза карциномы простаты, регуляции роста опухоли предстательной железы гормонами, продуцируемыми эндокринными клетками, через паракринные и аутокринные секреторные механизмы

Ключевые слова: атипичная мелкоацинарная пролиферация предстательной железы, каспаза-3, Ki-67, андроген-рецептор, IGF-1R, EGFR, аденокарцинома

Summary

We used prostate biopsy samples, obtained from 90 patients with clinical diagnosis of prostate hyperplasia and prostate cancer and divided them into 6 groups, according to the morphological diagnosis: ASAP and carcinoma Grade Groups 1, 2, 3, 4, and 5. Group of samples without prostate lesions served as control one. In the paper we used morphological and statistical research methods. We used monoclonal antibody to IGF1R, EGFR and AR in immunohistochemical assay. As a result, the highest mitotic activity of epithelial cells was found in patients with adenocarcinoma of a 5 Grade (Me = 15% [9-31]). The lowest level of mitotic activity was identified in patients with ASAP (Me = 3% [1-6]). The lowest expression of caspase-3 was detected in patients with ASAP and with carcinoma of a 1 and 2 Grade. The smallest expression of caspase-3 marker was identified in patients with adenocarcinoma of a 5 Grade (Me = 3% [1-12]). The lowest level of expression of androgen receptors is set at ASAP The lowest level of marker expression to IGF-1R and EGFR was found in adenocarcinoma 2 Grade The highest level of marker expression to EGFR was found in adenocarcinoma 1 Grade [Me=55% (50-58)]. The obtained data may be the basis for the study of morphogenesis of ASAP, regulation of prostate tumor growth by hormones produced by endocrine cells, through paracrine and autocrine secretory mechanisms

Key words: atypical small acinar proliferation of prostate, caspase-3, Ki-67, androgen receptors, IGF-1R, EGFR, adenocarcinoma

Введение

Карцинома предстательной железы является одним из самых распространенных заболеваний мужской мочеполовой системы и одной из важнейших проблем общественного здравоохранения во всем мире. В структуре онкологической заболеваемости среди мужчин занимает 2-е место и 5-е в структуре онкологической смертности [1].

Единичные очаги мелкоацинарных структур, не достигающие диагностического «порога» для постановки диагноза аденокарциномы, содержатся в 1,5 – 5,3 % всех биоптатов простаты [2]. Данные очаги носят название атипичной (атипической) мелкоацинарной пролиферации предстательной железы (АМАП) [3]. Более чем в 60% таких случаев при повторной биопсии следует верификация диагноза карциномы предстательной железы [4].

Поскольку до сих пор остаётся открытым вопрос об АМАП как диагностической категории, а применение стандартного комплекса биомолекулярных маркеров не решает в полной мере проблем верификации диагноза, требуется не только дальнейшее совершенствование диагностического алгоритма, но и уточнение механизмов злокачественной трансформации при аденокарциноме предстательной железы [5]. В «дозозависимых» эффектах дисрегуляции процессов клеточного обновления при пренеопластических процессах и карциноме задействованы многие цитокины, но оценка их вклада в неопластическую трансформацию и канцерогенез по-прежнему нуждается в комплексном исследовании и детализации [6]. В этой связи исследование эффектов биомолекулярных маркеров – рецепторов эпидермального ростового фактора (EGFR), инсулинового фактора-1 (IGF-1R), андрогеновых рецепторов (AR), характеризующих процессы клеточного обновления и цитокиновой регуляции, может иметь важное значение не только в проведении дифференциальной диагностики предопухоловой патологии и карциномы предстательной железы, но и в уточнении звеньев морфогенеза неопластического процесса, определении факторов прогноза и подходов к индивидуализированной терапии при аденокарциноме простаты.

Цель работы – дать сравнительную характеристику уровней экспрессии маркеров клеточного обновления, рецепторов инсулинового и эпидермального ростовых факторов и андрогеновых рецепторов при атипичной мелкоацинарной пролиферации и аденокарциноме предстательной железы различной градации.

Материалы и методы

В исследование включены трепан-биоптаты предстательной железы и медицинская документация (направление на гистологическое исследование форма №014/у-07) от 90 пациентов отделения лучевой диагностики ГБУЗ «Челябинского окружного клинического онкологического диспансера» в возрасте 41- 86 (Me = 69) лет за 2012-2013гг. Забор материала выполнялся в стационаре путём тонкоигольной трепан-биопсии предстательной железы из 12 точек: верхушка, средняя часть и основание в парасагитальных областях обеих долей и из периферической зоны.

Критерием включения материала в исследование был верифицированный диагноз аденокарциномы и АМАП. Критериями исключения из исследования: 1) наличие вторичной злокачественной опухоли предстательной железы; 2) химио- и/или лучевая терапия в анамнезе жизни и заболевания.

Для определения гистологического типа патологии предстательной железы, использовали руководство Bostwick D. G. и соавт. (2008) и Классификацию опухолей ВОЗ (2016) [8,9]. Морфологическая оценка степени злокачественности осуществлялась по модифицированной шкале Глисона (2014) [10]. В результате сформировано 7 групп: 1-я – 15 пациентов с АМАП (180 биоптата); 2-я – 15 пациентов с аденокарциномой Grade Group 1 (180 биоптатов); 3-я – 15 пациентов с аденокарциномой Grade Group 2 (180 биоптатов); 4-я – 15 пациентов с аденокарциномой градации Grade Group 3 (180 биоптатов); 5-я – 15 пациентов с аденокарциномой градации Grade Group 4 (180 биоптатов); 6-я – 15 пациентов с аденокарциномой градации Grade Group 5 (180 биоптатов); 7-я – 60 фрагментов предстательных желёз 10 трупов здоровых мужчин в возрасте Me= 65, 5 (60-70) лет, умерших в 2014-2015 г.г. от насильственных причин (дорожно-транспортные происшествия), предоставленных ГБУЗ «Челябинским областным бюро судебно-медицинской экспертизы». Материал включали в группу контроля при условии отсутствия гистологических критериев патологии простаты.

Морфологические исследования выполнены на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. Фрагменты тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина 24 часа. Далее обезвоживали, обезжировали и заливали в парафин в гистологическом автомате по принятой методике. Окрашивали гематоксилином и эозином. Моноклональные антитела (МКАТ), использованные в исследовании («SPRING bioscience», США), предназначались для работы с парафиновыми срезами. Методика окраски моноклональными антителами осуществлялась согласно рекомендованным протоколам производителя с постановкой контролей и при помощи безбиотинной системы детекции REVEAL – Biotin-Free Polyvalent DAB («SPRING bioscience», США).

Для оценки пролиферативной и апоптозной активности использовали маркеры Ki-67 и Caspase-3 (CPP32). Для объективной оценки интенсивности процессов клеточного обновления вычисляли индекс пролиферации (ИП) и индекс апоптоза (ИА) как процентное отношение числа иммуногистохимически позитивных эпителиоцитов к общему числу подсчитанных эпителиальных клеток.

Оценивались эффекты цитокиновой регуляции индукции пролиферации, апоптоза и онкогенной трансформации в эпителиоцитах с помощью маркеров ростовых факторов и ядерного маркера рецепторов андрогенов – IGF-1R и EGFR и AR.

При просмотре препаратов на светооптическом уровне антиген-позитивные клетки идентифицировали

по их коричневому окрашиванию. Использование каждого вида моноклональных антител сопровождалось постановкой контрольных реакций. Иммуноморфологическую оценку препарата начинали с просмотра негативного контроля. В случае отсутствия окрашивания, в том числе и фонового, приступали к анализу исследуемого материала. Оценка экспрессии производили по балльной системе: 1 (+) - слабая 1 - менее 25% меток; 2 (++) - умеренная 2 - 25-50% клеток; 3. (+++) - сильная 3 - 50-75% клеток; 4 (++++) - очень сильная 4 - более 75% клеток [7]. Совокупный результат = сумма баллов "интенсивность" + "распространённость": - нет окраски или слабая: 0-2 балла; - умеренная: 3-5 баллов; сильная: 6-8 баллов.

В процессе морфометрического исследования использовали электронный аналог окулярной стереометрической сетки Г.Г. Автандилова, содержащий 100 тест-точек [11,12]. Проводили подсчет точек и оценивали интенсивность экспрессии совпадающих с изучаемыми гистологическими структурами на срезе ткани, по 20 полям зрения при увеличении $\times 400$.

Статистическая обработка материала начиналась с определения типа распределения изучаемых переменных при помощи критерия Шапиро-Уилка. В статистическом анализе применяли медиану (Me) и интерквартильный размах, так как распределение отличалось от нормального. Для сравнения качественных бинарных признаков количественно малых групп применяли точный критерий Фишера (двувариантный, различия считали достоверными при $p < 0,05$). При сравнении количественных параметров двух независимых выборок использовался непараметрический метод Манна-Уитни. Для выяснения корреляционных взаимосвязей ряда показателей – линейный коэффициент корреляции (r). Статистическое измерение связи (силы и направления) проводилось путем вычисления коэффициента корреляции рангов Спирмена (ρ) [13]. Коэффициент равен +1,0 при прямой связи, (1,0 – при обратной связи, 0 – в отсутствии связи. Сила корреляционной связи оценивалась качественно: $\rho = 0,0 \dots 0,25$ и $\rho = 0,0 \dots 0,25$ – отсутствие связи или слабая связь; $\rho = 0,26 \dots 0,5$ ((0,26... (0,5) – умеренная связь; $\rho = 0,51 \dots 0,75$ ((0,51... (0,75) – средняя связь; $\rho = 0,76$ и более ((0,76...) – сильная связь. Для расчетов использован статистический пакет лицензионных программ Microsoft Excel, Statistica 6,0 для операционной системы Windows XP.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов, включённых в исследование, составлял [Me = 68 лет (40-86)]. Признаки хронического простатита в качестве фоновой патологии имели 62 из 68 мужчин (91 %) с АМАП. Наиболее частым сочетанным заболеванием у пациентов с АМАП была доброкачественная эпителиальная гиперплазия предстательной железы (ДЭГПЖ) – 52 из 68 мужчин (76%), а простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) сочеталась с АМАП лишь у 22 из 68 пациентов (32%) ($p = 0,005$). Количество сочетанной патологии, обнаруживаемой в биоптатах при аденокарциномах Grade Group 1,2,3 было примерно одинаковым и колебалось в пределах 10-23%. При

аденокарциноме Grade Group 4-5 сочетанная патология была представлена единичными случаями.

В процессе исследования установлено, что уровень экспрессии Caspase-3 и ИА были значительно выше при аденокарциноме Grade Group 2 [Me=14% (4-28)], в сравнение с аденокарциномами других Grade Group. Экспонирование метки маркера Caspase-3 было представлено в единичных клетках, либо отсутствовало совсем при аденокарциномах Grade Group 4 и Grade Group 5: [Me= 5% (1-7)], [Me=3 (1-12)] ($p = 0,00001$ и $p = 0,000007$).

Наибольшее количество митотически активных клеток, выявленных с помощью маркера Ki-67, регистрировалось при аденокарциноме Grade Group 5 [Me = 15% (9-31)] и имело различия со всеми группами. Самый низкий уровень митотической активности выявлен при АМАП и аденокарциноме Grade Group 2: [Me= 2%(1-9)], [Me=3%(1-6)] ($p = 0,000003$).

Наибольший уровень экспрессии ядерного маркера AR в железистом эпителии предстательной железы, установлен при аденокарциноме Grade Group 2 [Me=13% (11-18)], в сравнение с другими исследовательскими группами. Низкие уровни экспрессии AR установлены при АМАП [Me=7% (6-8)] и при аденокарциноме Grade Group 5 [Me=8,5% (7-12)], но при АМАП отмечался всё-таки наиболее низкий уровень ($p = 0,002$) (рис.1). (Примечание редактора: 1,2,4,6 рисунки находятся на цветной вставке). Сходными уровнями экспрессии маркера AR характеризовались аденокарциномы Grade Group 4 [Me=9% (6-10)] (рис.2) и аденокарциномы Grade Group 5 [Me=8,5% (7-12)]. В группе контроля в секреторном эпителии предстательной железы выявлена слабая экспрессия маркера AR [Me=9%(8-9)]. Экспонирование метки маркера AR в контрольной группе было менее интенсивно, чем при аденокарциноме Grade Group 1 [Me=11%(7,5-12)], Grade Group 2, Grade Group 3 [Me=10% (11-18)], однако демонстрировало более интенсивную экспрессию, чем при АМАП ($p = 0,0002$) (рис.3).

Известны два фактора роста, которые влияют на активацию рецепторов андрогенов: IGF-1R и EGFR. Метка IGF-1R определялась на поверхности эпителиальных клеток (рис.4). Наибольшие уровни экспрессии маркера к IGF1R регистрировались при аденокарциномах Grade Group 1 [Me=52% (42-62)], Grade Group 4 [Me=56% (48-58)] и Grade Group 5 [Me=56% (49-56)](рис.4), между ними не было значимой разницы, но они значительно превосходили параметры экспрессии данного маркера при Grade Group 2, Grade Group 3 [Me=45,5% (25,5-59)] и АМАП [Me=45,5% (25,5-59)] ($p = 0,01 - 0,001$). Наиболее низкий уровень экспрессии маркера к IGF-1R был установлен при аденокарциноме Grade Group 2 [Me=38% (25-51)]. АМАП [Me=42% (41-50)] и группа контроля [Me=42% (42-43)] показали сходство в экспрессии данного маркера. В группе контроля уровень экспрессии маркера к IGF-1R был меньше в сравнении с аденокарциномой Grade Group 1,3,4,5, выше, чем в Grade Group 2 (рис.5).

При исследовании экспрессии EGFR метка определялась преимущественно на базолатеральной поверхности эпителиальных клеток (рис.6). Наибольший уровень

экспрессии маркера EGFR установлен при аденокарциноме Grade Group 1 [Me=55% (50-58)], в сравнение с другими исследовательскими группами. Самый низкий уровень установлен при аденокарциноме Grade Group 2 [Me=26% (26-36)]. АМАП имела промежуточные уровни экспрессии EGFR, демонстрируя сходство с аденокарциномой Grade Group 3 (рис.7). В группе контроля (аутопсийный материал) установлена негативная экспрессия маркера EGFR. Выявлена сильная прямая корреляционная связь между уровнем экспрессии IGF-1R и EGFR при АМАП ($r=0,83$, $p=0,002$).

Обсуждение и заключение. Формально по данным нашего исследования количество сочетанной патологии при аденокарциноме значительно уступало данным при атипичной мелкоацинарной пролиферации. Однако мы склонны это объяснять именно малыми размерами фокуса АМАП в общем объёме тканевого материала, в то время как при аденокарциноме предстательной железы большую часть образцов занимала атипичная ткань и, соответственно, возможность диагностики сочетанной патологии при этом в большей степени была ограничена.

Наибольшее внимание большинством авторов уделяется сочетанию ПИН и АМАП [14,15]. Это сочетание также имеет и наибольшее прогностическое значение в отношении развития карциномы простаты [16,17]. Риск обнаружения карциномы в таких случаях составляет от

26% до 58% и рассматривается как единственный прогностический фактор обнаружения рака простаты [18].

В различных исследованиях показано наличие взаимосвязи между количественной оценкой экспрессии маркера Ki-67 и индексом Глисона, который имеет важное прогностическое значение, также есть данные о том, что большинство злокачественных опухолей характеризуются низким уровнем экспрессии маркера апоптоза - caspase-3 [19-21].

Усиленная клеточная пролиферация, опосредованная активацией генов-промоторов онкогенеза и инактивацией генов-онкосупрессоров, а также мутациями в регуляторных генах являются обязательным компонентом формирования любой опухоли [22]. Изучение параметров клеточного обновления позволило нам определить, что индекс апоптоза, а также интенсивность экспрессии Caspase-3 достоверно выше при аденокарциноме Grade Group 2. Далее со снижением дифференцировки опухоли снижается и уровень экспонирования метки маркера Caspase-3, достигая своего минимума при аденокарциномах Grade Group 4 и Grade Group 5. Напротив, индекс пролиферативной активности при аденокарциноме Grade Group 5 выявлен как самый высокий среди всех групп исследования ($p=0,000003$). Самый низкий уровень митотической активности выявлен при АМАП и аденокарциноме Grade Group 2 ($p=0,0001$).

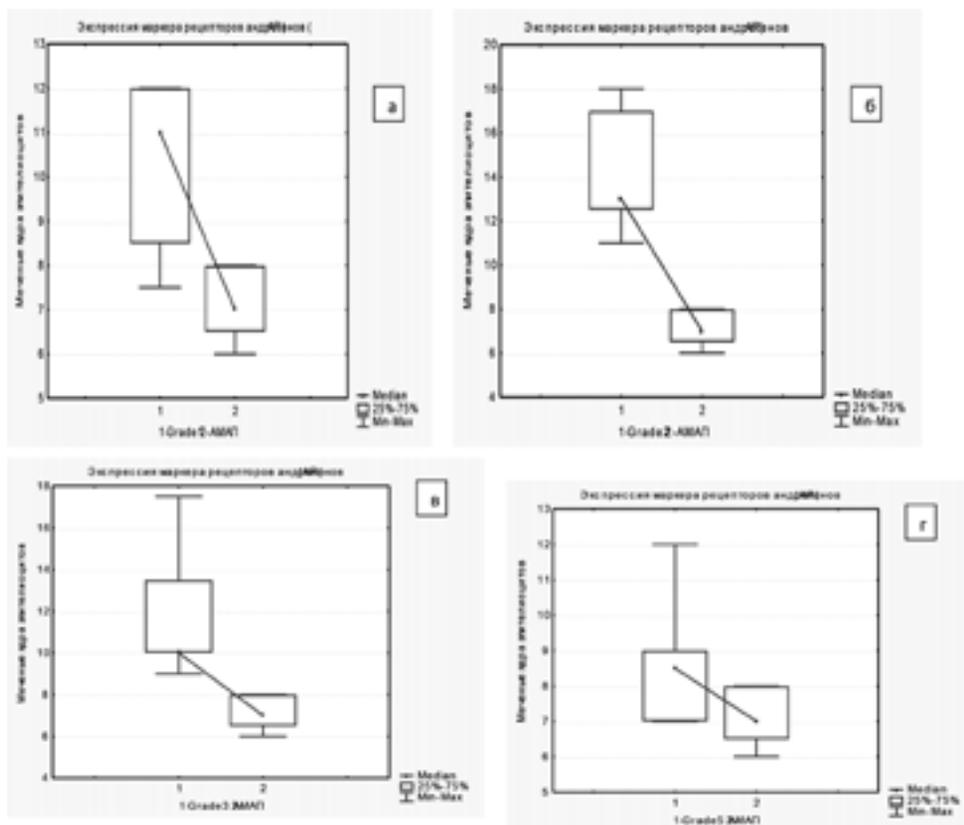


Рисунок 3. Результаты статистического анализа уровня экспрессии рецепторов андрогенов ядрами эпителиоцитов предстательной железы при аденокарциноме Grade Group 1 (1) и АМАП (2) – (а); аденокарциноме Grade Group 2 (1) и АМАП (2) – (б); аденокарциноме Grade Group 3 (1) и АМАП (2) – (в); аденокарциноме Grade Group 5 (1) и АМАП (2) – (г)

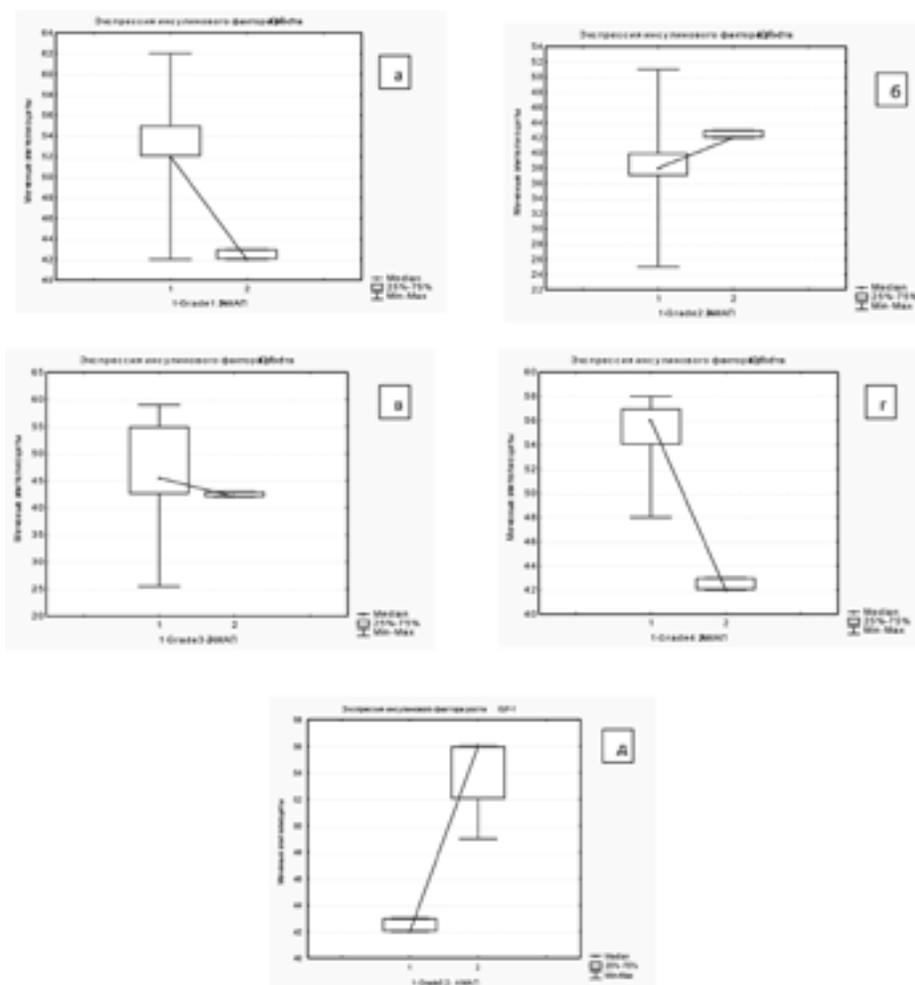


Рисунок 5. Результаты статистического анализа уровня экспрессии IGF-1R эпителиоцитов предстательной железы: а – при аденокарциноме Grade Group 1 (1) и АМАП (2); б – аденокарциноме Grade Group 2 (1) и АМАП (2); в – аденокарциноме Grade Group 3 (1) и АМАП (2); г – аденокарциноме Grade Group 4 (1) и АМАП (2); д – аденокарциноме Grade Group 5 (1) и АМАП (2)

Выявлена определённая особенность: индекс митотической активности и индекс апоптоза при АМАП, аденокарциноме Grade Group 1 и 2 имеют очень сходные значения. Та же тенденция прослеживается и между аденокарциномой Grade Group 4 и 5. В нашем исследовании параметры апоптоза превышали темпы пролиферации при АМАП и карциномах Grade Group 1 и 2, а индекс апоптоза прогрессивно снижался наряду с увеличением темпов пролиферации при снижении дифференцировки карциномы Grade Group 4 и особенно Grade Group 5 ($p=0,0001$).

Вероятнее всего, воздействие активных молекул, содержащихся в воспалительно-клеточном инфильтрате ткани предстательной железы, первостепенно воздействует на эпителий. В результате длительной персистенции воспалительного инфильтрата гиперпродукция провоспалительных цитокинов интенсифицирует программированную клеточную гибель, атрофию желез. В то же время, при продолжающемся воздействии провоспалительных цитокинов возрастает синтез и активация ростовых факторов (EGF, IGF-1), что влечёт повышение

синтеза и активации Ki-67 и повышение пролиферативной активности и угнетение апоптоза [23].

В нашем исследовании наибольший уровень экспрессии маркера рецепторов андрогенов установлен при аденокарциноме Grade Group 2, в сравнение с другими группами. Самый низкий уровень отмечался при АМАП. Сходными уровнями экспрессии маркера рецепторов андрогенов характеризовались аденокарциномы Grade Group 4 и аденокарциномы Grade Group 5. Известно о том, что карциномы простаты на ранних стадиях заболевания являются андрогензависимыми опухолями, а по мере прогрессирования утрачивают чувствительность к андрогенам [24]. Вероятно, этим можно объяснить самую низкую экспрессию рецепторов андрогенов при АМАП.

Известно, что существуют два фактора роста, оказывающие влияние на активацию рецепторов андрогенов: инсулиновый и эпидермальный факторы роста. В нашем исследовании самый низкий уровень экспрессии маркера к инсулиновому фактору роста установлен при аденокарциноме Grade Group 2 и одновременно эта аденокарцинома характеризовалась наиболее выраженной

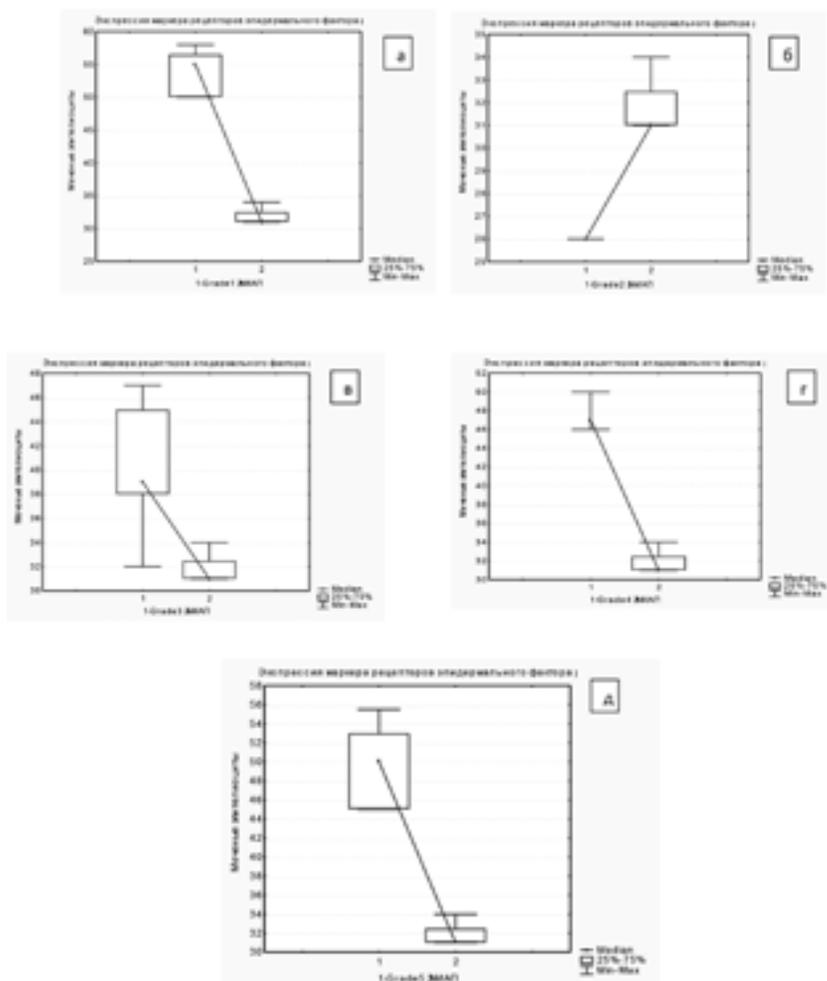


Рисунок 7. Результаты статистического анализа уровня экспрессии EGFR в эпителии предстательной железы при: а – аденокарциноме Grade Group 1 (1) и АМАП(2); б – аденокарциноме Grade Group 2 (1) и АМАП (2); в – аденокарциноме Grade Group 3 (1) и АМАП (2); г – аденокарциноме Grade Group 4 (1) и АМАП (2); д – аденокарциноме Grade Group 5 (1) и АМАП (2)

андроген-рецептивной, в сравнение с другими группами ($p=0,001$). Возможно, это объясняется тем, что инсулиновый фактор роста в высоких концентрациях содержится в андроген-независимых опухолях: при низких дозах инсулиноподобного фактора роста количество андрогеновых рецепторов увеличивается [25, 26,]. Кроме того, IGF-1R участвует в развитии рака предстательной железы, а PSA, может стимулировать дальнейший рост и развитие костных метастазов через локальное выделение IGF-1 [27].

При аденокарциноме Grade Group 1 уровень экспрессии маркера IGF-1R имел различия лишь при сравнении с АМАП, аденокарциномой Grade Group 2 и 3. Выявлено, что аденокарцинома Grade Group 4 и аденокарцинома Grade Group 5 имеют уровень экспрессии данного маркера, превосходящий параметры Grade Group 2, Grade Group 3 и АМАП ($p=0,0001$). Кроме того, известно, IGF-1R индуцирует пролиферацию и блокирует апоптоз [26], что согласуется с полученными нами данными – низким индексом апоптоза и высоким индексом пролиферации при аденокарциномах Grade Group 4-5.

Известно, что EGFR участвует в злокачественной трансформации эпителиальных клеток и его обнаруживают *in vitro* во всех клеточных линиях рака предстательной железы, причём не чувствительные к андрогенам клеточные линии экспрессируют EGFR в 10 раз больше, чем андрогеннозависимые линии [27]. Наибольший уровень экспрессии маркера EGFR установлен при аденокарциноме Grade Group 1 ($p=0,0001$), а самый низкий уровень, сопоставимый с АМАП, установлен при аденокарциноме Grade Group 2 ($p=0,0001$), промежуточные уровни экспрессии демонстрировали Grade Group 3-5. Здесь уместно сопоставить данные низкого уровня экспрессии EGFR с одновременно высоким уровнем экспрессии AR и слабой экспрессией IGF-1R при Grade Group 2. Напротив, в низкодифференцированных аденокарциномах Grade Group 4 и 5 происходит снижение рецепции AR при значительном повышении экспрессии IGF-1R и EGFR.

Заключение

Направленность процессов клеточного обновления при атипичной мелкоацинарной пролиферации

демонстрирует сходство с процессами клеточного обновления при аденокарциноме Grade Group 1 и 2: пролиферативная активность возрастает от атипичной мелкоацинарной пролиферации и аденокарциномы Grade Group 2 к аденокарциноме Grade Group 5, достигая максимума; апоптотическая активность увеличивается от атипичной мелкоацинарной пролиферации к аденокарциноме Grade Group 2, а затем прогрессивно снижается к аденокарциноме Grade Group 5, достигая минимума. Сложные механизмы эндокринной регуляции во взаимосвязи с «дозозависимыми» эффектами ростовых факторов претерпевают постоянную трансформацию в процессе прогрессирования неопластического процесса: при атипичной мелкоацинарной пролиферации минимальная экспрессия EGFR, IGF-1R и AR; при Grade Group 1 возрастает экспрессия EGFR и андроген-рецепторов; при Grade Group 2 происходит вновь падение экспрессии EGFR и IGF-1 в сочетании с ростом экспрессии рецепторов андрогенов; при Grade Group 3 отмечается

умеренная экспрессия EGFR, IGF-1R и андроген-рецепторов, при аденокарциномах Grade Group 4-5 - высокая экспрессия IGF-1R при относительно умеренной экспрессии EGFR и относительно слабой экспрессии андрогеновых рецепторов. Очевидно, EGFR и IGF-1R оказывают аутокринное и паракринное воздействия на первоначальный рост рака предстательной железы по мере того, как заболевание приобретает неконтролируемый, андрогеннезависимый характер. ■

Дуб А. А., д-р мед. наук, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; Четер И. Р., ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Автор, ответственный за переписку: Дуб Анжела Алексеевна, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64, e-mail: drow_2390@mail.ru, тел. 8(351)232-01-45, mob. +7-912-4789794.

Литература:

1. Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Москвина Л.В., Франк Г.А. FASN в диагностике новообразований предстательной железы. *Архив патологии.* 2017; 2: 10-14.
2. Leone A., Gershman B., Rotker K. Atypical small acinar proliferation (ASAP): Is a repeat biopsy necessary ASAP? A multi-institutional review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016; 19 (1): 68-71.
3. Iczkowski K.A., Bostwick D.G. Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2000; 124: 98-107.
4. Eryilmaz I.E., Aytac V.B., Kaygısız O., Egeli U., Tunca B., Kordan Y. et al. RNA-based markers in biopsy cores with atypical small acinar proliferation: Predictive effect of T2E fusion positivity and MMP-2 upregulation for a subsequent prostate cancer diagnosis. *The Prostate*; 2018.
5. Федорина Т.А., Полетаева С.Е. Особенности диагностики рака простаты по биопсийному материалу. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2013; 3(4): 632-636.
6. Попков В.М., Маслякова Г.Н., Фомкин Р.Н. К вопросу о нейроэндокринных механизмах канцерогенеза в простате (обзор). *Бюллетень медицинских Интернет-конференций,* 2014; 4 (1): 32-37.
7. Григорьев М.Ю. Экспрессия генов программируемой клеточной гибели в опухолях молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург: НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Минздрава РФ; 2002.
8. Bostwick D. G., Meiers I. Neoplasma of the prostate. In: Bostwick D. G., Cheng L., editors. *Urologic Surgical Pathology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; 2008.
9. Moch H., Humphrey P. A., Ulbright T. M., Reuter V. E., eds. *WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* vol. 8 4th ed. WHO Press; 2016.
10. Epstein J. I., Egevad L., Amin M. B., Delahunt B., Srigley J. R., Humphrey P. A.; Grading Committee. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostate Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol.* 2016; 40(2): 244-252.
11. Автандилов Г. Г. Проблемы патогенеза и патоморфологической диагностики болезней в аспектах морфометрии. М: Медицина; 1984.
12. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии: учеб. М: Медицина; 2002.
13. Казмирова А.А., Юсупова И.Р. Атипичная мелкоацинарная пролиферация и аденокарцинома предстательной железы: структурно-биохимические сопоставления. *Уральский медицинский журнал.* 2014. № 8 (122). С. 91-96.
14. Зырянов А.В., Журавлев О.В., Машковцев А.В., Пonomарёв А.В., Узбеков О.К., Коваленко Р.Ю. Трансперинеальная сатурационная биопсия предстательной железы: методы, результаты, осложнения. *Уральский медицинский журнал.* 2013. № 9 (114). С. 49-51.