

**И.И.Яковцова
П.В.Ткаченко
О.В.Долгая
И.В.Ивахно**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Ключевые слова: рак предстательной железы, десмоплазия, реактивная строма, прогноз, иммуногистохимия.

Надійшла: 20.08.2016

Прийнята: 10.09.2016

УДК. 616.65-006.66-091.8

МОРФОЛОГИЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТРОМЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Нанотехнологии в химиотерапии злокачественных опухолей у взрослых и детей» (номер государственной регистрации 0113U000972).

Реферат. В прогрессии рака предстательной железы ключевую роль играет стромальный компонент, значение которого для прогноза заболевания исследовано недостаточно. Цель: определение взаимосвязи между морфологическими характеристиками стромы и прогностическими критериями рака предстательной железы. Выявлена достоверно значимая зависимость между рядом признаков, что определяет раковую строму как важный критерий прогноза заболевания.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 342-348.

© И.И.Яковцова, П.В.Ткаченко, О.В.Долгая, И.В.Ивахно, 2016

✉ pasha_kh@inbox.ru

Yakovtsova I.I., Tkachenko P.V., Dolgaya O.V., Ivachno I.V. Prognostic significance of stromal component in prostate cancer.

ABSTRACT. Background. Stroma is a crucial factor in the growth and progression of prostate cancer. However, the morphological and molecular biological signs of cancer stroma that define prognosis of the disease have been investigated insufficiently. **Objective.** To identify relationships between morphological, immunohistochemical (vimentin, smooth muscle actin- α , MMP-9, collagen type IV) characteristics of the cancer stroma and criteria of aggressive clinical behavior, the risk of recurrence of prostate cancer. **Methods.** Stroma of the tumors was quantified in 112 patients treated with radical prostatectomy for clinically localized prostate carcinoma. Cancers were divided into three risk groups. Immunohistochemical study was conducted on the material of 33 cases of prostate cancer, 10 cases of normal prostate and 11 cases of atypical hyperplasia, in total 54 cases. The χ^2 test and Spearman rank correlation coefficient were used to compare the studied features. **Results.** Desmoplasia of prostate cancer occurred in 61.6% of cases, low, moderate and high grade in 29.5%, 25.9% and 6.2% respectively. Expression of vimentin, smooth muscle actin- α , MMP-9, collagen type IV in the cancer stroma where not uniform. **Conclusion.** Decrease of differentiation of prostate cancer from G1 to G2 was associated with increased degree of tumor desmoplasia, identified tendency to reduce desmoplasia level with decreasing differentiation to G3. Also revealed, the less differentiated tumor, the more expressed peritumoral reactive fibrosis. Absence of desmoplasia typical for low-risk prostate cancer, moderate and severe desmoplasia associated with cancers of the intermediate risk group. Stroma of prostate cancer with decreasing of tumor differentiation and growth of aggressive clinical behavior characterized by the disappearance of the collagen type IV, tendency to decrease smooth muscle actin- α and increase expression of vimentin because of increasing the number of tumor-associated fibroblasts and myofibroblasts. In the stromal cells with decreasing differentiation of prostate cancer and increasing the risk of recurrence has tended to increase of MMP-9 expression.

Key words: prostate cancer, desmoplasia, reactive stroma, prognosis, immunohistochemistry.

Citation:

Yakovtsova II, Tkachenko PV, Dolgaya OV, Ivachno IV. [Prognostic significance of stromal component in prostate cancer]. *Morphologia*. 2016;10(3):342-8. Russian.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) в структуре онкологических заболеваний мужского населения Украины занимает второе место после раков бронхо-легочной системы и первое среди мужчин старше 75 лет [1]. Прогноз выживаемости и рецидивирования РПЖ важен, прежде всего, для выбора тактики ведения пациентов, возможности наблюдения без терапии, либо необходимости немедленного радикального лечения.

К наиболее значимым независимым прогностическим признакам РПЖ относят: уровень ПСА крови, значение по шкале Глисон, распространение опухоли, клиническую стадию заболевания, уровень экспрессии Ki67 [2-4]. Доказана роль стромы в росте и прогрессии опухолей различной локализаций [5,6]. По данным некоторых авторов в РПЖ степень выраженности реактивной стромы является независимым прогностическим признаком рецидивирования и летального

исхода [7-9]. Целью нашего исследования явилось изучение стромальных морфологических и молекулярно-биологических признаков РПЖ и выявление их взаимосвязи с клиническими характеристиками и возможным рецидивированием заболевания.

Материалы и методы

В исследование вошло 112 случаев клиниче-

ски локализованных РПЖ после радикальной простатэктомии оперированных больных в Харьковском областном клиническом центре урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовалова за период времени с 2011 г по 2015 г включительно. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики РПЖ

Клинические характеристики	Число пациентов	%
Всего пациентов	112	
Возраст, лет (M±σ)	67,5±8,9	
Уровень ПСА до операции (M±σ), нг/мл	18,1±20,6	
Сумма по Глиссону после операции		
G1 (сумма по Глиссону 2-4)	46	41,1
G2 (сумма по Глиссону 5-6)	49	43,7
G3 (сумма по Глиссону 7-10)	17	15,2
Стадия pT		
T2a	20	17,8
T2b	15	13,4
T2c	35	31,4
T3a	17	14,9
Прорастание капсулы ПЖ (T3a-T4)	42	36,8
Прорастание в семенные пузырьки (T3b)	23	20,2
Инвазия в соседние органы и ткани (T4)	2	1,7

РПЖ были распределены на три группы риска. Критерии, определяющие группы риска (биохимического рецидивирования, повторной терапии и смертности) выбраны согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (2015г) [10]. I группу составили РПЖ низкого риска: уровень ПСА крови до 10 нг/мл при стадии cT1-2a и сумме по Глиссону 2-6; II группу — промежуточного риска: уровень ПСА крови 10-20 нг/мл, либо сумма по Глиссону 7, либо поражение более половины одной доли ПЖ; III группу — высокого риска: сумма по Глиссону 8-10, либо ПСА более 20, либо cT2c. РПЖ I группы риска составили 38 (33,9%) случаев, II группы риска — 26 (23,2%) случаев, III группы риска — 48 (42,8%) случаев.

Проводилась оценка десмоплазии РПЖ. Десмоплазия определялась как соединительная ткань, окружающая опухоль, не являющаяся нормальной предсуществовавшей стромой ПЖ [11]. Согласно системе определения степени выраженности стромальных реакций, предложенной Ayala et al. [12] и Yanagisawa et al [7], РПЖ делятся на опухоли с нулевой степенью десмоплазии — при объеме реактивной стромы 0-5% от общей площади РПЖ, I степени — 6-15%, II степени — 16-50% и III степени — >50%. Согласно Athanase Billis et al. [11] реактивную строму легко определить при окраске гематокселин-эозином без использования дополнительных красителей, в том числе трихромом по Массону.

Иммуногистохимическое исследование проводилось на материале 33 случаев РПЖ, на 10 случаях НППЖ и 11 случаях АППЖ, всего 54 случая. Использовались МКАТ к виментину, гладкомышечному α-актину, коллагену IV типа, ММР-9. Для оценки интенсивности иммуногистохимической метки использовали полуколичественную шкалу 0-3+. Учитывался процент клеток в поле зрения, экспрессирующих маркер. 0 — отсутствие экспрессии, 1 - 1-33% клеток, 2 — 34-66% клеток, 3 — 67-100% клеток. Определялся индекс экспрессии клеточных маркеров, который рассчитывался как произведение интенсивности окраски (1-3) на процент экспрессирующих маркер клеток в поле зрения (1-3).

Статистический анализ был проведен с использованием программы Statistica 10.0. Связь между изучаемыми признаками определяли с использованием непараметрического критерия хи-квадрат Пирсона и корреляционного анализа с оценкой по коэффициенту корреляции Спирмена (R).

Результаты и их обсуждение

Предстательная железа (ПЖ) при доброкачественной патологии и в норме характеризовалась умеренным относительным объемом стромального компонента и отсутствием реактивного десмопластического фиброза. Нормальная строма ПЖ состояла из гладкомышечных клеток, в ее составе низкое содержание фибробластов и практически отсутствовали соединительноткан-

ные волокна. Строма РПЖ могла быть первичной, состоящей из гладкомышечных клеток, либо представленной реактивным фиброзом (десмоплазией) различной степени выраженности. Десмоплазия встречалась в 61,6% случаев от общего числа РПЖ, в 29,5% (33/112) ее степень была низкая, в 25,9% (29/112) — умеренная и в 6,2% (7/112) — выраженная.

Сопоставляя степень дифференцировку РПЖ со степенью десмоплазии, выявлено, что РПЖ G1 ассоциировались с отсутствием десмоплазии ($p < 0,0001$) и для них была не характерны выраженная или умеренная десмоплазия ($p < 0,02$ и $p < 0,0001$ соответственно). РПЖ G2 ассоциировались с умеренной и выраженной десмоплазией ($p < 0,0001$ и $p < 0,0001$ соответственно) и для них было не характерно отсутствие десмоплазии ($p < 0,0001$). Прослеживалась тенденция снижения степени десмоплазии в РПЖ G3. При сопоставлении РПЖ G3 с G2 по признаку выраженности десмоплазии выявлено, что РПЖ G3 ассоциировались с отсутствием десмоплазии ($p < 0,02$) и для них были не характерны умеренная и выраженная ее степени ($p < 0,0001$ и $p < 0,03$ соответственно) (см. рис. №1).

При оценке относительного объема реактивной стромы в перитуморальной зоне выявлена зависимость — чем менее дифференцированная опухоль, тем больший относительный объем

перитуморальной реактивной стромы. Так при РПЖ G1 перитуморальная зона в подавляющем числе случаев (в 89,1%) была представлена гладкомышечными клетками без коллагеновых волокон, остальные 10,9% РПЖ той же дифференцировки были со слабой степенью десмоплазии. Так для РПЖ G1 характерно отсутствие перитуморальной десмоплазии ($p < 0,0001$) и среди них вовсе отсутствовали случаи с умеренной и выраженной перитуморальной десмоплазией ($p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно). РПЖ G2 ассоциировались со слабой перитуморальной десмоплазией ($p < 0,0001$). Наибольшая перитуморальная стромальная реакция отмечалась при РПЖ G3 (см. рис. №1).

Таким образом, высокодифференцированные РПЖ характеризуются слабостью и отсутствием реактивного фиброза как в интратуморальной, так и в перитуморальной зонах, что может быть объяснено слабой реакцией организма на опухолевый рост. Независимые от стромы и быстро растущие низкодифференцированные РПЖ, соответственно не имеющие интратуморальной десмоплазии, демонстрируют выраженную и умеренную десмоплазию в перитуморальной зоне, что также, возможно, связано с реакцией организма на высоко инвазивную опухоль.

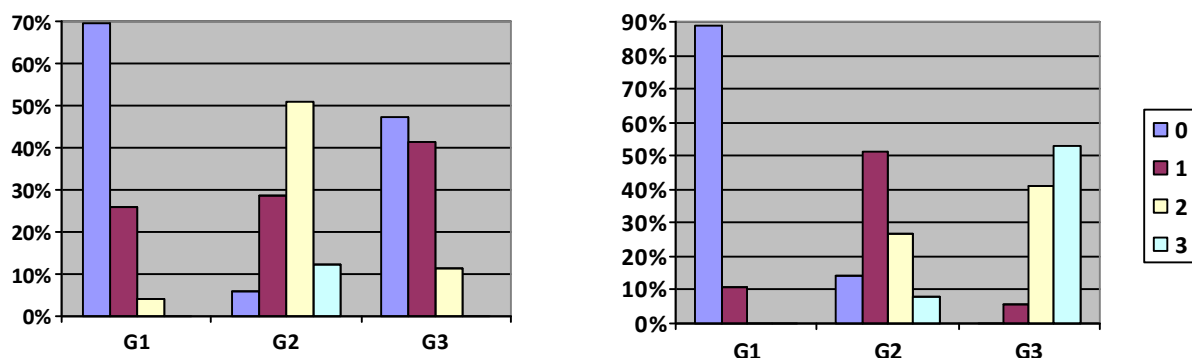


Рис. 1. Относительное число РПЖ G1, G2, G3 в зависимости от выраженности интратуморальной (рис. слева) и перитуморальной десмоплазии (рис. справа).

Примечание: 0 — отсутствие десмоплазии, 1, 2, 3 — слабая, умеренная, выраженная десмоплазия соответственно.

Для определения прогностического значения степени интратуморальной и перитуморальной десмоплазии проведен сопоставительный анализ этих показателей с группами риска. Как видно из табл. № 2, отсутствие десмоплазии ассоциировалось с РПЖ группы низкого риска ($\chi^2=11$, $p < 0,0005$) и было не характерно для РПЖ группы промежуточного риска ($\chi^2=21$, $p < 0,0001$). Умеренная и выраженная десмоплазия ассоциировались с РПЖ группы промежуточного риска

($\chi^2=27$, $p < 0,0001$ и $\chi^2=9,7$, $p < 0,001$ соответственно) и была не характерна для РПЖ группы низкого риска ($\chi^2= 9,7$, $p < 0,001$ и $\chi^2=3,8$, $p < 0,05$ соответственно), однако прослеживалась тенденция снижения интратуморальной десмоплазии в РПЖ группы высокого риска. В РПЖ по мере возрастания уровня риска, подобно рассмотренным выше РПЖ G1, G2 и G3, возрастала степень перитуморальной десмоплазии.

Взаимосвязь между группами риска РПЖ и степенью интрадукторальной десмоплазии

Группа риска	Степень десмоплазии			
	0	1	2	3
низкого, n=38	23 (60,5%)*	12 (31,5%)	3 (7,8%)*	0*
промежуточного, n=26	0*	4 (15,3%)	17 (65,3%)*	5 (19,2%)*
высокого, n=48	20 (41,6%)	17 (35,4%)	9 (18,7%)	2 (4,1%)
Всего 112	43 (38,4%)	33 (29,5%)	29 (25,9%)	7 (6,2%)

Таким образом, для РПЖ с наименее агрессивным биологическим поведением G1, подобно наиболее агрессивным РПЖ G3, характерно отсутствие десмоплазии, однако при этом в РПЖ G1 в отличие от РПЖ G3 сохраняется первичная гладкомышечная строма ПЖ. Таким образом, отсутствие реактивного фиброза при РПЖ G1 носит иной характер и может объясняться слабой пролиферативной активностью и отсутствием необходимости в опорно-трофической и модифицирующей функции стромального компонента. Известно, что последняя за счет активированных миофибробластов играет ключевую роль в росте, прогрессии и метастазировании РПЖ [13, 14]. РПЖ с наиболее агрессивным биологическим и клиническим поведением (G3 и высокого риска), по-видимому, становятся независимыми от стромы. По мнению Jian-Ping Wu и соавт. [13] такие РПЖ с отсутствием и слабой десмоплазией становятся кастрационно-резистентными в следствии утраты зависимости от стромы. Известно, что отсутствие эффекта от кастрационной терапии объясняется потерей стромально-эпителиальных взаимодействий либо низким уровнем рецепторов андрогенов в опухолевой строме [15-17].

Клеточный состав стромы при НГПЖ, подобно строме нормальной ПЖ, был представлен гладкомышечными элементами, экспрессирующими глаткомышечный актин- α , и фибробластами, экспрессирующими виментин. Фибробласты и немногочисленные соединительнотканые волокна, подобно нормальной ПЖ могли располагаться преимущественно периацинарно. В строме также встречались полиморфноклеточные воспалительные инфильтраты как проявление хронического воспаления. При АГПЖ отмечалась тенденция к более выраженной экспрессии виментина за счет окраски фибробластов и миофибробластов, локализующихся непосредственно вблизи к беспорядочно и тесно расположенным ацинусам и эпителию в состоянии дисплазии. Отмечались начальные проявления реактивного десмопластического фиброза в виде появления соединительнотканых волокон вблизи ацинусов. Экспрессия коллагена IV типа, как и при НГПЖ и в нормальных тканях ПЖ, была выражена и определялась в составе базальных

мембран ацинусов.

В РПЖ в сравнении с НГПЖ отмечается достоверно значимое снижение уровня экспрессии гладкомышечного α -актина ($r=0,65$, $p<0,001$) и повышение уровня экспрессии виментина ($r=0,81$, $p<0,001$), что связано с десмопластической реакцией раковой стромы, присутствием фибробластов, экспрессирующих виментин, и миофибробластов, экспрессирующих виментин и α -актин. Так РПЖ без десмоплазии ассоциировались с отсутствием и слабой экспрессией виментина ($\chi^2=21,8$, $p<0,0001$), РПЖ со слабой десмоплазией ассоциировались с умеренной экспрессией виментина ($\chi^2=11,5$, $p<0,0006$), для РПЖ с умеренной и выраженной десмоплазией была характерна выраженная экспрессия виментина ($\chi^2=17,5$, $p<0,0001$).

Реактивный фиброз при РПЖ характеризовался наличием экспрессии коллагена IV типа в составе опухолевой стромы, что не встречалось в фиброзированной строме при НГПЖ и АГПЖ. Коллаген IV типа также входил в состав базальных мембран раковых ацинусов, однако его интенсивность экспрессии зависела от градации РПЖ по шкале Глисон. В РПЖ с суммой по Глисону 2-4 интенсивность окраски базальных мембран на коллаген IV была ниже, чем при НГПЖ и АГПЖ. В РПЖ с суммой по Глисону 5-10 экспрессия коллагена IV типа исчезала вокруг клеток, выявлялась в составе стромы и сохранялась в стенках мелких сосудов. В целом, можно заключить, что показатели распределения коллагена IV типа характеризуют доброкачественную и злокачественную патологию ПЖ, а также высокую и низкую градации по шкале Глисон.

Прослежена зависимость между уровнем экспрессии виментина и дифференцировкой РПЖ и группами риска. При сопоставлении РПЖ с суммой по Глисону 2-4 с РПЖ с суммой по Глисону 5-10 по признаку выраженности экспрессии виментина выявлено, что РПЖ G1 ассоциировались со слабой экспрессией виментина ($\chi^2=6,1$, $p<0,01$) и для них была не характерна выраженная его экспрессия ($\chi^2=5,3$, $p<0,02$). По мере снижения дифференцировки РПЖ выявлена тенденция увеличения уровня экспрессии виментина, и выраженная его экспрессия была харак-

терна для РПЖ G3 ($\chi^2=5,3$, $p<0,02$). В отношении групп риска РПЖ выявлено, что раки низкого риска ассоциировались со слабой экспрессией виментина ($\chi^2=13$, $p<0,0002$) и для них была не характерна выраженная его экспрессия ($\chi^2=7,6$, $p<0,005$). РПЖ группы промежуточного риска ассоциировались с умеренной экспрессией виментина ($\chi^2=5,1$, $p<0,02$). РПЖ высокого риска ассоциировались с выраженной экспрессией виментина ($\chi^2=7,0$, $p<0,007$) и для них не характерна слабая его экспрессия ($\chi^2=10$, $p<0,001$).

Иная картина наблюдается в отношении экспрессии гладкомышечного α -актина, характерного для гладкомышечных клеток первичной стромы ПЖ и для миофибробластов — клеток реактивной стромы РПЖ. Экспрессия гладкомышечного α -актина различалась в РПЖ в зависимости от их дифференцировки. В РПЖ G1 экспрессия гладкомышечного α -актина была наибольшая (индекс экспрессии 6-9 в РПЖ G1 был в 63,6%). Прослеживалась тенденция снижения уровня экспрессии гладкомышечного α -актина по мере снижения дифференцировки РПЖ, однако достоверно значимой зависимости

не обнаруживалось.

По данным Tomas D. и соавт. [8] выраженная экспрессия виментина и низкая экспрессия десмина являются прогностическим признаком риска рецидивирования, а Jennifer A. и соавт. [18] выявили, что в низкодифференцированных и умереннодифференцированных РПЖ сохранялась стойкая экспрессия как виментина, так и гладкомышечного α -актина, при этом в низкодифференцированных РПЖ увеличивалось относительное число миофибробластов (с коэкспрессией α -актина и виментина). В нашем исследовании клетки реактивной стромы РПЖ характеризовались ко-экспрессией гладкомышечного актина- α и виментина, либо лишь виментина, и если в РПЖ G1 и РПЖ низкого риска могли преобладать гладкомышечные клетки, то в РПЖ G2 и в РПЖ промежуточного риска в состав стромы входили фибробласты, миофибробластами, а гладкомышечные клетки могли присутствовать изолированно лишь в некоторых случаях. В РПЖ G3 и в РПЖ высокого риска гладкомышечные клетки не встречались, а в состав стромы входили фибробласты и миофибробласты.

Таблица 3

Уровень экспрессии виментина при РПЖ групп риска

Группа риска	Индекс экспрессии виментина			
	Отсутствие	Слабая	Умеренная	Выраженная
Низкого 12	1 (8,3%)	8 (66,6%)*	2 (16,6)	1 (8,3%)*
Промежуточного 7	0	1 (14,3%)	4 (57,1%)*	2 (28,5%)
Высокого 14	0	0 *	5 (35,7%)	9 (64,2%)*

Паренхиматозный и стромальный компоненты РПЖ и НГПЖ характеризовались экспрессией ММР-9, однако, если при доброкачественной патологии ПЖ экспрессия ММР-9 секретогного эпителия была выраженная и достоверно значимо выше, чем в раковых клетках, а по мере снижения дифференцировки РПЖ отмечалась зависимость снижения уровня его экспрессии, то противоположная картина наблюдалась в клетках стромы. Так экспрессия ММР-9 в гладкомышечных клетках стромы при НГПЖ отсутствовала, а могла обнаруживаться в эндотелиальных клетках мелких сосудов, макрофагах и фибробластах вблизи базальных мембран ацинусов. Незначительное повышение экспрессии ММР-9 обнаруживалось при АГПЖ за счет увеличения относительного числа экспрессирующих ММР-9 фибробластов вблизи эпителиальных клеток ацинусов. Экспрессия ММР-9 стромы в РПЖ была выше, чем при доброкачественной патологии ПЖ ($p<0,001$) за счет окраски опухоль-ассоциированных фибробластов. При этом экспрессия ММР-9 была выше в строме, чем в раковых клетках. По мере снижения дифференцировки РПЖ отмечалась тенденция к повышению уровня экспрессии ММР-9 клетками стро-

мы. Выявлена достоверно значимая зависимость в виде более выраженной экспрессии ММР-9 в строме РПЖ высокого и промежуточного риска при их сравнении с группой РПЖ слабого риска ($p<0,03$).

Известно, что стромальные ММР принимают важную роль в опухолевой прогрессии. Так в эксперименте показано, что недостаток ММР-9 в стромальных клетках приводил к сокращению туморогенности, размеров опухолей и снижению сосудистой проницаемости [19]. ММП-9 осуществляют протеолиз денатурированного коллагена, участвуют в деградации коллагена IV типа — главного компонента базальных мембран, принимают участие в ремоделировании экстрацеллюлярного матрикса, опухоль-индуцированном ангиогенезе [20]. На раке поджелудочной железы доказано, что экспрессия ММР-9 коррелирует с десмоплазией [21]. Также выявлено, что ММП-9 способствует избеганию опухолевыми клетками иммунного надзора путем супрессии пролиферации Т-клеток и разрушения сигнальноопосредованного IL-2R α [22]. Приведенные данные могут объяснять выявленную в нашем исследовании неоднородность экспрессии ММР-9 в клетках стромы при доброка-

чественной патологии ПЖ и РПЖ различного биологического и клинического поведения.

Выводы

В РПЖ реактивный десмопластический фиброз характеризуется появлением соединительнотканых волокон, опухоль-ассоциированных фибробластов, экспрессирующих виментин, и миофибробластов, экспрессирующих виментин и α -гладкомышечный актин. По мере возрастания десмоплазии снижалось относительное числа гладкомышечных клеток стромы за счет фибробластов и миофибробластов, что подтверждалось зависимостью между выраженностью десмоплазии РПЖ и уровнем экспрессии виментина ($p < 0,0001$) и тенденцией к снижению экспрессии α -актина.

По мере снижения дифференцировки РПЖ от G1 до G2 возрастала степень десмоплазии, прослежена тенденция к уменьшению уровня десмоплазии по мере снижения дифференцировки до G3. Отсутствие десмоплазии ассоциировалось с РПЖ группы низкого риска ($p < 0,0005$), умеренная и выраженная десмоплазия ассоциировались с РПЖ группы промежуточного риска ($p < 0,0001$ и $p < 0,001$ соответственно). Отмечалась неоднородность перитуморального реактивного фиброза РПЖ – чем менее дифференцированная опухоль, тем более выражен перитуморальный реактивный фиброз.

Выявлено, что строма РПЖ G1 и группы низкого риска характеризовалась преимущественно выраженной экспрессией гладкомышечного α -актина и ассоциировалась со слабой экспрессией виментина ($p < 0,01$ и $p < 0,0002$ соответственно). Строма РПЖ по мере снижения дифференцировки и возрастания агрессивного клинического поведения характеризовалась повышением экспрессии виментина за счет возрастания числа опухоль-ассоциированных фибробластов и миофибробластов, и тенденцией к снижению α -актина за счет исчезновения гладкомышечных клеток.

Клетки реактивной раковой стромы характеризовались экспрессией ММР-9, уровень которой выше, чем в клетках стромы при доброкачественной патологии ПЖ ($p < 0,001$). В клетках стромы по мере снижения дифференцировки РПЖ и возрастания риска рецидивирования отмечалась тенденция к повышению уровня экспрессии ММР-9.

Перспективы дальнейших исследований

Необходимо продолжение поиска морфологических и молекулярно-биологических признаков РПЖ, определяющих их злокачественность, риски рецидивирования и летального исхода для адекватного и своевременного выбора лечения тактики пациентов.

Литературные источники References

1. Fedorenko ZP, Michailovich YY, Goulak LO, Gorokh YL, Ryzhov AY, Koutsenko LB, authors; Kolesnik OO, editor: [Bulletin of national cancer registry of Ukraine №17: "Cancer in Ukraine, 2014-2015"]. Kyiv: National cancer institute of Ukraine; 2016. 83 p. Ukraine.
2. Zellweger T, Günther S, Zlobec I, Savic S, Sauter G, Moch H, Mattarelli G, Eichenberger T, Curschellas E, Rüfenacht H, Bachmann A, Gasser TC, Mihatsch MJ, Bubendorf L. Tumour growth fraction measured by immunohistochemical staining of Ki67 is an independent prognostic factor in pre-operative prostate biopsies with small-volume or low-grade prostate cancer. *Int J Cancer*. 2009 May 1;124(9):2116-23. doi: 10.1002/ijc.24174.
3. Crawford ED, Bennett CL, Andriole GL, Garnick MB, Petrylak DP. The utility of prostate-specific antigen in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int*. 2013 Sep;112(5):548-60. doi: 10.1111/bju.12061.
4. Fisher G, Yang ZH, Kudahetti S, Møller H, Scardino P, Cuzick J, Berney DM; Transatlantic Prostate Group. Prognostic value of Ki-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort *Br J Cancer*. 2013 Feb 5;108(2):271-7. doi: 10.1038/bjc.2012.598.
5. De Wever O, Mareel M. Role of tissue stroma in cancer cell invasion. *J Pathol*. 2003 Jul;200(4):429-47.
6. Taylor RA, Risbridger GP. Prostatic tumor stroma: a key player in cancer progression. *Curr Cancer Drug Targets*. 2008 Sep;8(6):490-7.
7. Yanagisawa N, Li R, Rowley D, Liu H, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Ayala GE. Stromogenic prostatic carcinoma pattern (carcinomas with reactive stromal grade 3) in needle biopsies predicts biochemical recurrence-free survival in patients after radical prostatectomy. *Hum Pathol*. 2007 Nov;38(11):1611-20.
8. Tomas D, Spajić B, Milosević M, Demirović A, Marusić Z, Kruslin B. Intensity of stromal changes predicts biochemical recurrence-free survival in prostatic carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*. 2010 Nov;44(5):284-90. doi: 10.3109/00365599.2010.485578.
9. Silva MM Jr, Matheus WE, Garcia PV, Stopiglia RM, Billis A, Ferreira U, Fávoro WJ. Characterization of reactive stroma in prostate cancer: involvement of growth factors, metalloproteinase matrix, sexual hormones receptors and prostatic stem cells. *Int Braz J Urol*. 2015 Sep-Oct;41(5):849-58. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.0355.

10. European Association of Urology. Guidelines on prostate cancer, 2015. Available from: https://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf
11. Billis A, Meirelles L, Freitas LL, Polidoro AS, Fernandes HA, Padilha MM, Magna LA, Reis LO, Ferreira U. Adenocarcinoma on needle prostatic biopsies: does reactive stroma predicts biochemical recurrence in patients following radical prostatectomy? *Int Braz J Urol.* 2013 May-Jun;39(3):320-7. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2013.03.04.
12. Ayala G, Tuxhorn JA, Wheeler TM, Frolov A, Scardino PT, Ohori M, Wheeler M, Spittler J, Rowley DR. Reactive stroma as a predictor of biochemical-free recurrence in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2003 Oct 15;9(13):4792-801.
13. Wu JP, Huang WB, Zhou H, Xu LW, Zhao JH, Zhu JG, Su JH, Sun HB. Intensity of stromal changes is associated with tumor relapse in clinically advanced prostate cancer after castration therapy. *Asian J Androl.* 2014 Sep-Oct;16(5):710-4. doi: 10.4103/1008-682X.129131.
14. Krušlin B, Ulamec M, Tomas D. Prostate cancer stroma: an important factor in cancer growth and progression. *Bosn J Basic Med Sci.* 2015 May 13;15(2):1-8. doi: 10.17305/bjbms.2015.449.
15. Placencio VR, Sharif-Afshar AR, Li X, Huang H, Uwamariya C, Neilson EG, Shen MM, Matusik RJ, Hayward SW, Bhowmick NA. Stromal transforming growth factor-beta signaling mediates prostatic response to androgen ablation by paracrine Wnt activity. *Cancer Res.* 2008 Jun 15;68(12):4709-18. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6289.
16. Wikström P, Marusic J, Stattin P, Bergh A. Low stroma androgen receptor level in normal and tumor prostate tissue is related to poor outcome in prostate cancer patients. *Prostate.* 2009 Jun 1;69(8):799-809. doi: 10.1002/pros.20927.
17. Singh M, Jha R, Melamed J, Shapiro E, Hayward SW, Lee P. Stromal androgen receptor in prostate development and cancer. *Am J Pathol.* 2014 Oct;184(10):2598-607. doi: 10.1016/j.ajpath.2014.06.022.
18. Tuxhorn JA, Ayala GE, Smith MJ, Smith VC, Dang TD, Rowley DR. Reactive stroma in human prostate cancer: induction of myofibroblast phenotype and extracellular matrix remodeling. *Clin Cancer Res.* 2002 Sep;8(9):2912-23.
19. Dong Z, Nemeth JA, Cher ML, Palmer KC, Bright RC, Fridman R. Differential regulation of matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (timp-1) and timp-2 expression in co-cultures of prostate cancer and stromal cells. *Int J Cancer.* 2001; 93:507-15.
20. Szarvas T, von Dorp F, Ergun S, Rubben H. Matrix metalloproteinases and their clinical relevance in urinary bladder cancer. *Nat Rev Urol.* 2011 May;8(5):241-54. doi: 10.1038/nrurol.2011.44.
21. Nozawa H, Chiu C, Hanahan D. Infiltrating neutrophils mediate the initial angiogenic switch in a mouse model of multistage carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Aug 15;103(33):12493-8. doi: 10.1073/pnas.0601807103.
22. Folgueras AR, Pendas AM, Sanchez LM, Lopez-Otin C. Matrix metalloproteinases in cancer: from new functions to improved inhibition strategies. *Int J Dev Biol* 2004; 48: 411–24.

Яковцова І.І. Ткаченко П.В. Долгая О.В. Івахно І.В. Морфологія і прогностичне значення строму рака передміхурової залози.

Реферат. В прогресії рака передміхурової залози ключову роль відіграє стромальних компонент, значення якого для прогнозу захворювання досліджено недостатньо. Мета: визначення взаємозв'язку між морфологічними характеристиками строму і прогностичними критеріями рака передміхурової залози. Виявлено достовірно значуща залежність між низкою ознак, що визначає ракову строму як важливий критерій прогнозу захворювання.

Ключові слова: рак передміхурової залози, десмоплазія, реактивна строму, прогноз, імуногістохімія.