

**В. Ю. Корсик**

## **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ERG-ПОЗИТИВНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

**Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Т. А. Летковская**

*Кафедра патологической анатомии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** В работе представлены результаты анализа морфологических особенностей рака предстательной железы у пациентов с наличием в опухоли химерного гена *TMPRSS2-ERG*. Произведена оценка связи экспрессии *ERG* в РПЖ с развитием биохимического рецидива.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, *ERG*, рецидив.

**Resume.** The results of analysis of morphological features in *ERG*-positive prostate cancer. Relation of *ERG*-expression to biochemical relapse of prostate cancer.

**Keywords:** prostate cancer, *ERG*, relapse.

**Актуальность.** Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований у мужчин во всем мире. Несмотря на наличие достаточно эффективных методов хирургического и консервативного лечения, оно не всегда оказывается эффективным в особенности при позднем выявлении опухоли. Примечательно, что даже на 1-2 стадиях заболевания терапия оказывается не достаточной, и рецидив развивается у 25-50% таких пациентов уже на 36 месяце после простатэктомии и требуют назначения андроген депривационной терапии, к которой в последствии с почти 100% вероятностью развивается устойчивость. В подавляющем большинстве случаев РПЖ представлен типичной аденокарциномой.

Научное сообщество выделяет, так называемые, большие гистологические критерии для аденокарциномы. Последние включают: ненормальный архитектурный паттерн (инфильтративный характер роста мелких ацинарных желез, большие крибриформные железы с неправильным просветом, одиночные или образующие тяжи атипичные клетки, гнезда или поля клеток с/без камедонекрозами), нарушения в строении и дифференцировке клеток (понимается отсутствие базальных клеток и потеря стратификация эпителия раковых желез), а также атипия ядер (появление крупных ядрышек, увеличение ядер с гиперхромазией) [1].

Очевидным общим ответом, обобщающим видимые морфологом изменения, может являться наличие мутаций в клетках опухоли. Наиболее часто детектируемой в клетках рака предстательной железы мутацией, является мутация-попутчик – слиянии генов *TMPRSS2* и *ERG* [2].

Нормальная функция продукта гена *TMPRSS2* (TransMembrane PRotease SSerine 2) предположительно заключается в ограничении воспаления, путем гидролиза провоспалительных цитокинов. Сам же ген находится под прямой андрогензависимой экспрессией, т. е. его транскрипция выше при высокой концентрации андрогенов *in situ*. Уровень экспрессии *TMPRSS2* приблизительно равен трем медианам экспрессии.

Продукт гена *ERG* (ETS-related gene) задействован в регуляции клеточной пролиферации, гемопоэза, ремоделировании тканей, реализации программы апоптоза, а также в ангиогенезе. Экспрессия гена *ERG* в свою очередь – соответствует медиане, и в норме не зависит от уровня андрогенов.

Следовательно, детектируемое увеличение мРНК ERG свидетельствует о гиперэкспрессии. Наиболее часта причина такого состояния в РПЖ – хромосомные aberrации: делеция и транслокация в пределах 21-ой аутосомы.

Сформированный в результате таких реаранжировок аддукт *TMPRSS2:ERG* (*ERG*-онкоген) – несет сильный промотор *TMPRSS2* и кодирующую последовательность *ERG* (его цистрон без начальных участков, соответствующих первым экзонам мРНК).

До настоящего времени диагностическое и прогностическое значение экспрессии ERG в РПЖ окончательно не установлено.

**Цель:** изучить морфологические особенности рака предстательной железы у пациентов с наличием в опухоли химерного гена *TMPRSS2-ERG*.

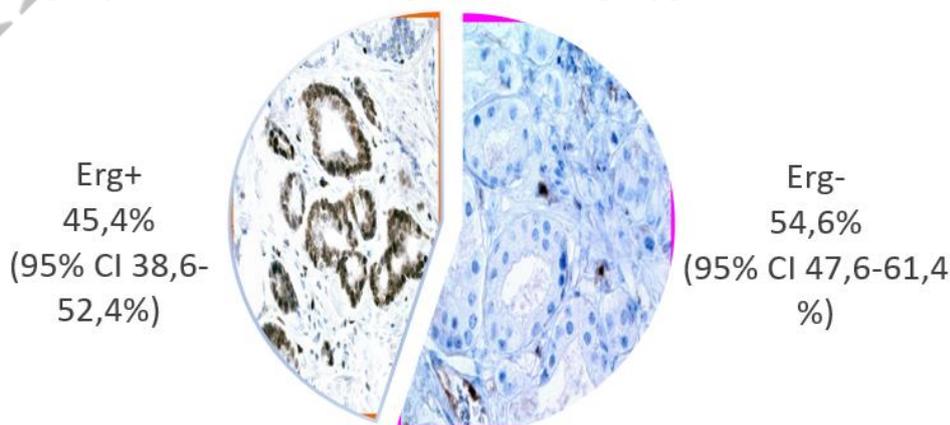
#### **Материал и методы.**

Нами исследовано 196 образцов мультифокальных биопсий. В 103 случаях выполнена радикальная простатэктомия. Дооперационный и последующий уровень ПСА взяты из амбулаторных карт и историй болезни пациентов. Медиана возраста пациентов составила  $Me=69$  лет (min-max: 51-79 лет). Гистологические препараты были окрашены гематоксилином и эозином, а также иммуногистохимически (ИГХ) с использованием моноклональных антител к ERG и тройного коктейля антител к P504S+34βE12+p63. ИГХ окрашивание по протоколам производителя для моноклональных антител с отработкой режимов в лаборатории кафедры. Оценка уровня экспрессии ERG проводилась на основании расчёта H-score (1- незначительное окрашивание, различимое лишь на большом увеличении, 2 – умеренное окрашивание, различимое на среднем увеличении, 3 – характерное окрашивание ядер детектируется на малом увеличении микроскопа). Паттерн Глисона установлен в соответствии с ISUP Консенсусом.

Результаты исследования обработаны непараметрическими методами статистики. Для оценки различий между двумя независимыми группами применяли  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность Йейтса. Прогностическое значение параметров оценивали с использованием анализа выживаемости Каплана-Майера.

При всех видах статистического анализа критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования нами было выявлено, что по данным биопсий 45% всех аденокарцином предстательной железы демонстрируют экспрессию ERG (рисунок 1), что согласуется с литературными данными [3].

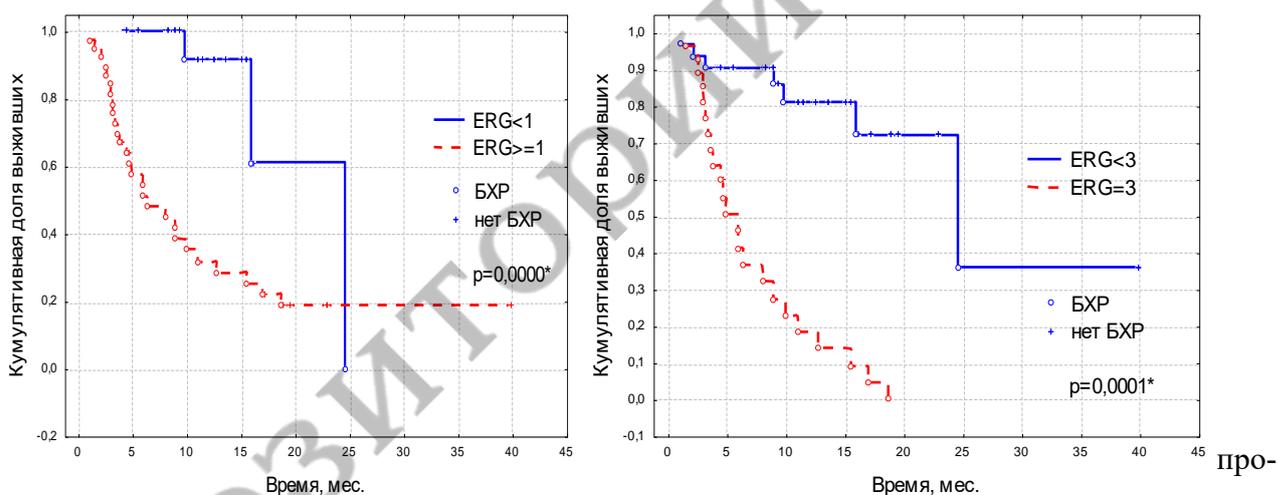


**Рисунок 1-** Доля ERG-позитивных опухолей в биопсийном материале (n=196)

Достоверно чаще в ERG-позитивных опухолях, по сравнению с неэкспрессирующими ERG аденокарциномами предстательной железы встречались: крибозный паттерн, периневральная инвазия, гломерулоидные структуры, внутрипротоковый рост, коллагеновые микроузелки, голубой муцин, а также паттерны Глисона 4 и 5 ( $p < 0.05$ ).

В ходе анализа выживаемости до биохимического рецидива после радикальной простатэктомии нами было выявлено прогностическое значение экспрессии ERG в клетка аденокарциномы предстательной железы (рисунок 2). Низкие значение экспрессии ERG, по-видимому, способствуют снижению экспрессии андрогеновых рецепторов, что в последующем ведет к снижению транскрипции генов ПСА и более редким биохимическим рецидивам (БР) [4].

Мы склонны полагать, однако, что высокие уровни экспрессии ERG ассоциированы с более быстрым развитием БР, что по-видимому связано с снижением экспрессии проапоптотических генов, повышением васкуляризации опухолевой стромы (эндотелий сосудов в норме высоко экспрессирует ERG).



### Выводы:

1. В структуре биопсий предстательной железы доля ERG-позитивных случаев РПЖ составляет 45,4%.
2. Морфологическими признаками, ассоциированными с наличием химерного гена TMPRSS2:ERG в РПЖ являются базофильный муцин в просвете раковых желез, крибриформный паттерн роста, коллагеновые микроузелки и внутрипротоковое распространение опухоли.
3. Наличие и выраженная экспрессия ERG в образцах биопсий РПЖ имеет значение для прогнозирования развития биохимического рецидива болезни

**V. Y. Korsik**  
***MORPHOLOGICAL FUTURES OF ERG-POSITIVE PROSTATE CANCERS***  
***Tutor: associate professor T. A. Letkovskaya***  
*Department of Pathology,*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Літаратура**

1. WHO Classification of Tumors. Pathology and genetics of tumors of urinary system and male genital organs. – Lyon. 2004.
2. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer/ Tomlins SA et al.// Science. 2005 Oct 28;310(5748) . P. 644-8
3. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort / Demichelis F et al. //Oncogene. – 2010. Vol.3. P. 135-140.
4. TMPRSS2-ERG Expression Predicts Prostate Cancer Survival and Associates with Stromal Biomarkers/ A Josefsson, et al. // PLoS ONE. – 2014. Vol. 9 (2). P. 145.