

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ФАКТОРА РОСТА ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Глухов, С.А. Апрытин, С.А. Пульбер, Т.Г. Михайленков

Кафедра урологии и оперативной нефрологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117292 Москва, Россия

Описанный в исследовании анализ соотношения уровней экспрессии мРНК фактора роста эндотелия сосудов человека и рецепторов к нему (KDR, FLT-1) позволяет более достоверно выявить злокачественные новообразования предстательной железы, по сравнению с диагностическими методами, применяемыми в настоящее время, такими как пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование и определение уровня концентрации простат-специфического антигена.

Заболевания предстательной железы являются самыми распространенными среди урологической патологии пациентов пожилого возраста, что вызвано развитием доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) и рака предстательной железы (РПЖ) [1]. Несмотря на высокую медико-социальную значимость РПЖ, методы диагностики этой патологии не в полной мере отвечают потребностям современной медицины. Специфичность классических методов для ранней диагностики рака предстательной железы (пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), определение простатоспецифического антигена (ПСА)) остается низкой, особенно в старших возрастных группах при наличии доброкачественной гиперплазии предстательной железы. В связи с этим дискутируется целесообразность и информативность биопсий для адекватной диагностики рака предстательной железы [8; 9]. Однако «отрицательная» биопсия далеко не всегда исключает РПЖ. И остающееся подозрение на РПЖ даже при отрицательной первой биопсии заставляет выполнять повторные биопсии простаты [3]. В настоящее время одной из актуальных проблем урологии является разработка методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и, в конечном итоге, значительно повысить эффективность лечения. Продолжается поиск клинически значимых молекулярных маркеров при РПЖ для того, чтобы избежать многочисленных биопсий. В настоящее время большое внимание в онкологии уделяется проблеме ангиогенеза — образования новых капиллярных отростков из уже существующих крупных сосудов [2; 7]. Идет накопление данных, подтверждающих участие факторов роста в развитии и прогрессировании рака предстательной железы [4]. Хотя в опухолевом ангиогенезе участвует много ростовых факторов, установлено, что фактор роста эндотелия сосудов человека (VEGF) является самым мощным и доминирующим медиатором этого процесса [5; 6].

Целью настоящего исследования являлось улучшение диагностики злокачественных новообразований предстательной железы посредством определения уров-

ней экспрессии мРНК VEGF и рецепторов к нему (KDR, FLT-1) у пациентов с различной патологией предстательной железы.

Были обследованы 107 пациентов, которые находились на стационарном лечении в I и II урологических отделениях Городской клинической больницы № 29, с декабря 2004 по апрель 2007 г. Возраст пациентов с патологией предстательной железы, включенных в исследование, составил от 51 до 80 лет, средний возраст 68,7 лет. Всем пациентам произведена мультифокальная биопсия предстательной железы трансректальным доступом с последующим патоморфологическим исследованием образцов. При этом распределение больных по нозологическим формам заболеваний предстательной железы было следующим: у 52 (49%) пациентов верифицирован РПЖ, у 21 (20%) пациента — ДГПЖ, у 23 (21%) пациентов — ПИН высокой степени и у 11 (10%) пациентов верифицирован ХП.

Среди пациентов с морфологически верифицированным раком предстательной железы при пальцевом ректальном исследовании рак был заподозрен у 29 (56%) пациентов, по данным трансректального ультразвукового исследования подозрение на рак возникло у 36 (69%) пациентов. Для определения диагностической значимости ПСА для диагностики РПЖ произведен анализ чувствительности и специфичности определения концентрации ПСА в сыворотке крови, которые составили 83% и 81% соответственно. Таким образом, из трех основных исследований определение простато-специфического антигена имеет наименьшее количество ложноотрицательных результатов и наибольшую специфичность. До 90% рака простаты, выявляемого с помощью определения ПСА, приходится на поздние стадии заболевания. Чувствительность метода недостаточна для определения латентного, фокального, высокодифференцированного рака простаты. В то же время этот показатель при T3-T4 стадиях заболевания бывает положительным почти в 100% случаев.

У 18 пациентов производилось исследование уровней экспрессии мРНК фактора роста эндотелия сосудов человека (VEGF) и рецепторов к нему (KDR, FLT-1) в биоптатах предстательной железы. По результатам патоморфологического исследования из них у 4 (22%) пациентов выявлен хронический простатит (ХП), у 4 (22%) пациентов — ДГПЖ, у 3 (17%) пациентов выявлена простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени и у 7 (39%) верифицирован РПЖ. По стадиям РПЖ распределение было следующим: с I, II, III и IV ст., соответственно, 1, 3, 2 и 1 пациентов.

Как показали результаты исследования, среднее значение относительного уровня экспрессии KDR в группе ПИН3 превышало таковое в группе ДГПЖ — в 2,5 раза, и было меньше, чем в группе РПЖ в 1,3 раза, а среднее значение экспрессии относительного уровня FLT-1 в группе ПИН в 2,3 раза превышало это значение в группе ХП и в 1,8 раза — в группе РПЖ, и в 2,2 раза было меньше, чем в группе ДГПЖ.

Среднее значение отношения уровней экспрессии мРНК соотношения KDR/FLT-1 в группе РПЖ превышало таковое в группе ХП — в 23 раза, было больше, чем в группе ДГПЖ в 6,8 раза, и превышало значение группы ПИН более чем в 2 раза (рис.1). Таким образом, последовательное увеличение значений отношения уровней экспрессии KDR/FLT-1 от группы ХП к группе РПЖ связано одновременно как с уменьшением экспрессии мРНК рецепторов FLT-1, так и с увеличением экспрессии мРНК рецепторов KDR. Это говорит о том, что последовательно от группы ХП к группе РПЖ может происходить усиление процессов пролиферации клеток эндотелия сосудов при одновременном уменьшении процессов дифференцировки и формирования капилляра. Следовательно, анализ уровня экспрессии мРНК соотношения KDR/FLT-1 может являться критерием для дифференциальной диагностики различных патологий предста-

тельной железы. Кроме того, среднее значение отношения уровней экспрессии соотношения FLT-1/VEGF в группе ПИНЗ превышало это значение в группах ХП, РПЖ и ДГПЖ в 3,7; 2,2 и 50,0 раза, соответственно.

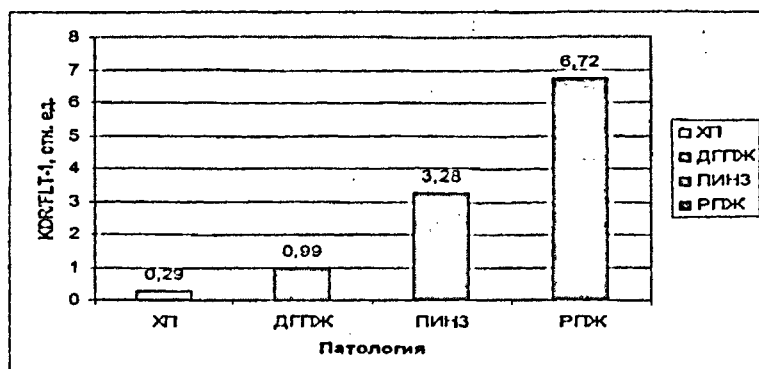


Рис. 1. Отношение уровней экспрессии мРНК KDR/FLT-1

Таким образом, отношения уровней экспрессии мРНК FLT-1/VEGF и KDR/FLT-1 являются перспективными диагностическими индексами для выявления РПЖ и ПИН высокой степени, когда риск последующего выявления РПЖ достаточно велик. В то же время анализ относительного уровня экспрессии VEGF показал отсутствие статистически значимых различий между всеми исследуемыми группами. Это говорит о том, что процессы ангиогенеза происходят как при ДГПЖ, ХП, так и при ПИН и РПЖ, однако при злокачественных новообразованиях активность ангиогенеза выше.

При анализе относительного уровня экспрессии KDR и KDR/VEGF в группе РПЖ (между пациентами с УДР и НДР) результаты показали, что в группе НДР уровень экспрессии KDR и KDR/VEGF был выше, чем в группе УДР (в 1,7 и 3 раза, соответственно). VEGF, подавляя созревание дендритных клеток, препятствует нормальному иммунному ответу на опухоль. Так как VEGF является иммуносупрессором, опухоль с большей степенью злокачественности в меньшей степени экспрессирует VEGF, но в большей степени рецептора пролиферации KDR и должна сильнее активировать процессы ангиогенеза в «опухолевом поле». Это приводит к более активному росту опухоли, требующему большего количества кислорода и питательных веществ. Таким образом, при низкодифференцированном раке уменьшено количество клеток, способных экспрессировать VEGF, и компенсаторно на фоне уменьшения вышеуказанного стимулятора ангиогенеза происходит увеличение экспрессии рецептора пролиферации эндотелиоцитов KDR.

Как показали результаты, последовательное увеличение значений отношения уровней экспрессии мРНК соотношения KDR+FLT-1/VEGF и KDR/VEGF от группы ДГПЖ к группе РПЖ связано одновременно как с уменьшением экспрессии мРНК VEGF, так и с увеличением экспрессии мРНК рецепторов KDR. При этом в большей мере происходит увеличение количества мРНК рецепторов, отвечающих за пролиферацию клеток эндотелия сосудов, чем экспрессия мРНК самого фактора роста эндотелия сосудов. Таким образом, основным провоцирующим фактором ангиогенеза является не столько сам фактор роста эндотелия сосудов, сколько увеличение экспрессии его рецепторов KDR, находящихся на поверхности незрелых эндотелиоцитов.

Проведенное нами исследование показывает значимость ангиогенных факторов, таких как VEGF и его рецепторов (KDR, FLT-1) для развития и прогрессии РПЖ. По данным настоящего исследования уровень экспрессии мРНК соотношений KDR/FLT-1 и FLT-1/VEGF у больных РПЖ достоверно превышает этот показатель у больных ДГПЖ и может являться критерием, для дифференциальной диагностики различных патологий предстательной железы. Однако анализ уровня экспрессии VEGF в биоптатах предстательной железы показал отсутствие статистически значимых различий между всеми исследуемыми группами. Таким образом, определение уровня экспрессии VEGF в биоптатах предстательной железы с целью выявления РПЖ (скрининга), по всей видимости, будет ограничено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Соловьев Ю.Н., Казанцева И.А. Патология предстательной железы // Рак предстательной железы / Ред. Е.Н. Кушлинский, Ю.Н. Соловьев, М.Ф. Трапезникова. — М.: Изд. РАМН, 2002. — С. 33-56.
2. Bergers G, Benjamin LE. Tumorigenesis and the angiogenic switch // *Nat Rev Cancer*. — 2003. — Vol. 3. — P. 401-410.
3. Bono A.V. Strategy in negative prostate biopsy // Third International Galucian Urological Meeting, Krakow, Media Co-worker. — 2000. — P. 2-5.
4. Cohen P. Serum insulin-like growth factor-I levels and prostate cancer risk-interpreting the evidence // *J Natl Cancer Inst*. — 1998. — Vol. 90. — P. 876-879.
5. Ferrara N., Gerber H-P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nature medicine*. — 2003. — № 6. — P. 669-676.
6. Jackson MW, Bentel JM, Tilley W.D. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol*. — 1997. — Vol. 157. — P. 2323-2338.
7. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis // *The Oncologist*. — 2000. — Vol. 11. — P. 3-10.
8. Oesterling J.E., Suman V.J., Zincke H., Bostwick D.G. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors // *Urol Clin North Am*. — 1993. — Vol. 20. — P. 687-693.
9. Richie J.P., Catalona W.J., Ahmann F.R., Hudson M.A., et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination // *Urology*. — 1993. — Vol. 42. — P. 365-374.

INVESTIGATION OF EXPRESSION LEVELS OF ENDOTHELIUM GROWTH FACTOR OF VESSELS AND RECEPTORS FOR IT IN DIAGNOSING OF PROSTATIC NEOPLASMS

A.I. Gluhov, S.A. Aprjatin, S.A. Pulbere, T.G. Mikhailikov

Department of Hospital Urology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

The described correlations of expression of endothelium growth factor of vessels's mRNA and growth factor of vessels's receptors (KDR, FLT-1) approve revealing malignant neoplasms in comprising with modern diagnostic methods, such as digital rectal examination, transrectal ultrasonic investigation and PSA-level detection.