

РЕЦЕПТОРЫ К АНДРОГЕНОВЫМ ГОРМОНАМ ПРИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ И РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА

И.И. Бабиченко, Р.В. Савков

Кафедра патологической анатомии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

В.П. Авдошин

Кафедра урологии и оперативной нефрологии
Российский университет дружбы народов
Ул. Миклухо-Маклая, 8, 117198 Москва, Россия

В статье изложены результаты иммуногистохимических исследований рецепторов к андрогенам в биопсийном материале от 108 пациентов с различным клиническим течением доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ) и рака предстательной железы (РПЖ).

В результате проведенных исследований было выявлено, что у пациентов без прогрессирования ДГПЖ отмечается интенсивное окрашивание $80,1 \pm 13,7\%$ ($70-90\%$) ядер железистых клеток на андрогеновые рецепторы. В случае прогрессирования, количество окрашенных ядер уменьшалось и составляло — $32,6 \pm 12,0\%$ ($20-40\%$).

При исследовании пациентов с аденокарциномой простаты, в случае отсутствия резкого прогрессирования заболевания, средние показатели окрашивания ядер эпителиальных клеток составляли $59,0 \pm 13,5\%$ ($40-70\%$). В случаях прогрессирования РПЖ среднее количество окрашенных ядер соответствовало $20,1 \pm 12,4\%$ ($15-30\%$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что сравнительное иммуногистохимическое исследование рецепторов к андрогеновым гормонам при доброкачественной гиперплазии и аденокарциноме предстательной железы человека позволяет оценить индивидуальные изменения в экспрессии андрогеновых рецепторов у пациентов с различным клиническим течением заболевания и прогнозировать эффективность антиандрогеновой терапии.

Пролиферативная и секреторная активность эпителиальных клеток нормальной предстательной железы человека определяется уровнем андрогеновых гормонов в организме. Подобная чувствительность эпителиальных клеток простаты связана со специализированными ядерными рецепторами клеток простаты. Стероидные гормоны, особенно андрогены, играют существенную роль в процессах канцерогенеза ПЖ, но их непосредственное участие в развитии РПЖ до конца не ясно.

Андрогены, действуя через андрогеновые рецепторы (АР), играют важную роль в развитии РПЖ. Существуют доказательства, что усиленная транскрипционная активность АР может быть связана с риском развития РПЖ. Андрогены выступают как опухолевые промоторы через АР-связанный механизм, который ведет к усилению клеточной пролиферации и уменьшению апоптоза. Все эти процессы модулируются большим количеством факторов и генными детерминантами, которые коди-

руют ферменты и рецепторы, участвующие в метаболизме и действии стероидных гормонов. Хотя андрогены строго относятся к канцерогенезу простаты, необходимы дальнейшие исследования для большего понимания этих взаимоотношений.

В отличие от нормальных эпителиальных клеток, не все анапластические клетки предстательной железы экспрессируют рецепторы к андрогеновым гормонам, и этот факт служит основой для разделения опухолей предстательной железы на андроген-чувствительные и андроген-нечувствительные [1; 2]. Клиническое значение подобной классификации заключается в прогнозировании эффективности специализированной антиандрогеновой терапии. В то же время остается дискуссионным вопрос о правомерности подобного лечения при опухолях различных градаций [7; 9].

Поскольку андрогены действуют через андрогеновые рецепторы, уровень экспрессии АР при первичном РПЖ может иметь прогностическое значение при назначении гормональной терапии, в настоящем исследовании было проведено иммуногистохимическое изучение распределения рецепторов к андрогенам в опухолях предстательной железы человека.

Материал и методы.

Иммуногистохимическим методом [3; 8; 10] исследовали залитые в парафин кусочки ткани предстательной железы человека от 108 пациентов (48 — с диагнозом доброкачественная гиперплазия предстательной железы и 60 — с диагнозом рак предстательной железы).

При постановке иммуногистохимической реакции использовали универсальный DAKO LSAB + kit, пероксидазный (DAKO CORPORATION USA). В качестве первичных антител применяли мышинные моноклональные антитела к андрогеновому рецептору (Novo Castra Lab. клон NCL-AR-2F12). На каждом стекле один срез (контрольный) обрабатывали неиммунной мышиной сывороткой (DAKO, США).

Для проведения иммуногистохимических исследований пациенты (48 пациентов с диагнозом ДГПЖ и 60 пациентов с диагнозом РПЖ) были разделены на 4 группы. 28 пациентов с диагнозом ДГПЖ — составляли первую группу без развития осложнений и прогрессирования заболеваний, 20 пациентов с диагнозом ДГПЖ составили вторую группу с такими осложнениями как острая задержка мочи, быстрый рост, большой объем предстательной железы по данным УЗИ. Третью группу больных составили 30 больных с локализованным РПЖ и клинической стадией T₂, с опухолью в пределах капсулы предстательной железы, без регионарных и отдаленных метастазов. В четвертую группу были включены 30 пациентов с местнораспространенным и генерализованным РПЖ (T₃-T₄), с прорастанием опухоли в окружающие предстательную железу органы и ткани, а также больные с множественными метастазами.

Иммуногистохимические исследования проводились на 133 образцах ткани предстательной железы с ДГПЖ — от 48 больных (40 ТУЭР и 8 биопсий), РПЖ — 60 больных (3 ТУЭР и 57 биопсий), в 25 случаях были выявлены участки ПИН (15 при ТУЭР и 10 биопсий) у пациентов с ДГПЖ и РПЖ.

Средний возраст пациентов первой группы составил $70,5 \pm 1,5$ года, второй группы — $69,1 \pm 2,1$ лет.

Результаты исследования и их обсуждение.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы характеризуется пролиферацией эпителиальных и стромальных клеток простаты, в результате которой формируются крупные узлы в периуретральной области предстательной железы.

При количественном иммуногистохимическом исследовании образцов ДГПЖ пациентов первой группы без прогрессирования положительная реакция на андро-

геновые рецепторы отмечалась в ядрах секреторных клеток желез и соответствовала $80,1 \pm 13,7\%$. В случаях прогрессирования ДГПЖ среднее количество окрашенных ядер было достоверно ($P < 0,05$) снижено и составляло $32,6 \pm 12,0\%$.

Таким образом, проведенные иммуногистохимические исследования выявили снижение количества рецепторов к андрогенам в секреторных клетках при ДГПЖ у пациентов с прогрессирующим характером течения заболевания.

Простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН). В качестве предракового процесса в предстательной железе выделяют простатическую интраэпителиальную неоплазию. В наших иммуногистохимических исследованиях было выявлено 25 клинических случаев с фокусами ПИН в биопсиях и кусочках предстательной железы после ТУЭР, при этом 6 случаев выявлено при ДГПЖ и в 19 случаях на фоне АК. При оценке чистоты выявления ПИН по группам больных, нам не удалось обнаружить какой-либо закономерности, так ПИН выявлялась как в случае прогрессирования заболевания (вторая и четвертая группа больных — 13 случаев), так и у пациентов первой и третьей группы (12 случаев).

В настоящее время выявляется несколько видов ПИН: плоский, пучковый, микропапиллярный, криброзный [4; 6].

Неоплазия эпителия при ПИН характеризуется увеличением числа клеток и многослойностью распределения эпителия желез, наличием крупных ядрышек и увеличением количества ядерного хроматина. Простатическая интраэпителиальная неоплазия на обычных срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, практически неотличима от высокодифференцированной аденокарциномы и часто является признаком того, что рядом в данной предстательной железе располагается аденокарцинома [5].

При иммуногистохимическом исследовании андрогеновых рецепторов в фокусах простаты с ПИН у пациентов отмечается положительная реакция в ядрах секреторных эпителиальных клеток.

Количественный анализ ядер с положительной реакцией на рецепторы к андрогенам в клетках ПИН выявил достоверные различия ($P < 0,05$) между пациентами первой-третьей и второй-четвертой группами, которые составляли соответственно $67,1 \pm 7,7\%$ и $39,0 \pm 9,8\%$. Таким образом, несмотря на сходное гистологическое строение фокусов ПИН у пациентов различных групп, в случаях прогрессирования заболевания эпителиальные клетки ПИН содержат достоверно меньше рецепторов к андрогенам.

Аденокарцинома предстательной железы (АК). Данную группу исследований составляли 60 больных с РПЖ. 30 пациентов с аденокарциномой предстательной железы без прогрессирования и 30 пациентов с прогрессированием рака простаты. Последнюю группу составляли пациенты, которым после выявления АК, осуществляли ТУЭР для восстановления самостоятельного диуреза после эпицистостомы по поводу острой задержки мочи; наблюдались множественные метастазы в кости и паховые, тазовые и парааортальные лимфатические узлы; отмечалась инвазия капсулы простаты, шейки мочевого пузыря, через год были выявлены множественные костные метастазы.

Аденокарциномы без прогрессирования. Были исследованы биопсии от 30 больных. Этот тип аденокарцином характеризуется полиморфными, но дифференцированными железами. В опухоли много соединительной ткани, формируются поля сливающихся друг с другом желез. Ядра больше чем в клетках при доброкачественной гиперплазии простаты и имеют различную форму. Хроматин конденсируется по периферии. Наличие большого ядрышка в секреторных клетках является

основным важным критерием в диагностике аденокарциномы, кроме того, для железистых структур при аденокарциноме характерно отсутствие базального слоя клеток и базальной мембраны.

Аденокарциномы с прогрессированием и осложнениями по гистологическому строению также составляли хорошо дифференцированные, умереннодифференцированные и низко дифференцированные формы. По своему гистологическому строению аденокарциномы этой группы больных соответствовали ранее описанным морфологическим признакам у пациентов без резкого прогрессирования заболевания.

Количественный анализ распределения рецепторов к андрогенам выявил высокий уровень их экспрессии $59,0 \pm 13,5\%$ (около 40-70%) в ядрах анапластических эпителиальных клеток предстательной железы пациентов третьей группы. У пациентов четвертой группы был выявлен невысокий уровень экспрессии рецепторов к андрогенам (около 15-30%). Среднее количество ядер в анапластических клетках с положительной иммуногистохимической реакцией на рецепторы к андрогенам было достоверно ниже по сравнению с пациентами группы 3 и соответствовало $20,1 \pm 12,4\%$ ($P < 0,05$).

Таким образом, иммуногистохимическое окрашивание образцов ткани ДГПЖ и РПЖ на рецепторы к андрогенам и определение в них процентного количества положительно окрашенных ядер, по нашим данным, имеет важное клиническое значение в отношении прогноза этих распространенных заболеваний и, скорее всего, эффективности антиандрогеновой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдошин В.П., Колесников Г.П., Родоман В.Е. и др. Лечение рака предстательной железы. — М., Изд-во РУДН, 2003. — 41 с.
2. Бабиченко И.И. Молекулярные основы диагностики опухолевого роста // Материалы Всероссийской научной конференции по патологической анатомии, посвященной памяти профессоров И.К. Есиповой и В.Н. Галанкина «Актуальные вопросы патологии человека». Москва, 1-2 февраля 2001 г. — М.: Изд-во РУДН, 2001. — С. 129-131.
3. Гуревич Л.Е., Исаков В.А. Использование в иммуногистохимических исследованиях метода восстановления антигенной специфичности воздействием микроволн на ткани, фиксированные формалином и заключенные в парафин // Арх. Патологии. — 1999. — Т.61. — № 2. — С. 48-50.
4. Соловьев Ю.Н., Казанцева И.А. Патология предстательной железы // Рак предстательной железы / Ред. Е.Н. Кушлинский, Ю.Н. Соловьев, М.Ф. Трапезникова. — М., Изд-во РАМН, 2002. — С. 33-56.
5. Bostwick D.G., Brawer M.K. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer // Cancer. — 1987. — Vol.58. — P. 788.
6. Bostwick D.G. High grade prostatic intraepithelial neoplasia. The most likely precursors of prostate cancer. // Cancer. — 1995. — Vol.75. № 7. — P. 1823-1836.
7. Colecchia M., Frigo B., Del Boca C. et al. Detection of apoptosis by the TUNEL technique in clinically localised prostatic cancer before and after combined endocrine therapy // J. Clin Pathol (England). — 1997. — Vol.50. № 5. — P. 384-388.
8. Madhabanda Sar. Application of avidin-biotin complex for the localization of estradiol receptor in target tissue using monoclonal antibodies // Techniques in immunocytochemistry / Ed. by G.R. Bullock and P. Petrusz. — London-NY-Tokio: Acad. Press, 1985. — P. 43-45.

9. Sweat S.D., Pacelli A., Bergstralh E.J. et al. Androgen receptor expression in prostatic intraepithelial neoplasia and cancer // J. Urology. — 1999. — Vol.161. № 4. — P. 1229-1232.

10. Warnke R., Levy R. Detection of T and B cell antigens with hybridoma monoclonal antibodies. A biotin-avidin-horseradish peroxidase method // J. Histochem. Cytochem. — 1980. — Vol.28. — P. 771.

DISTRIBUTION OF ANDROGEN RECEPTORS IN BPH AND PROSTATE ADENOCARCINOMA

I.I. Babichenko, R.V. Savkov, V.P. Avdoshin

Department of Pathological Anatomy
Department of Urology and Operative Nephrology
Peoples' Friendship University of Russia
Miklukho-Maklaya st., 8, 117198 Moscow, Russia

Immunohistochemical examination was carried out to investigate the expression of androgen receptors antigens in epithelial cells of prostate at benign prostate hypertrophy and adenocarcinoma with or without progression.

The positive reaction on androgen receptors was marked $80,1 \pm 13,7\%$ (70-90%) in immunohistochemical researches of BPH samples in patients without progression. The average quantity of the stained nucleuses was authentically reduced $32,6 \pm 12,0\%$ (20-40%) in cases with progression.

There were $59,0 \pm 13,5\%$ (40-70%) stained cells in prostate adenocarcinoma without progression, in other cases the average quantity of nuclear androgen receptors corresponded — $20,1 \pm 12,4\%$ (15-30%).

Thus, in our researches the heterogeneity of cells populations in prostate tumors shows depending on sensitivity to anti-androgen therapy.

Key words: Prostate, androgen receptors, benign prostate hypertrophy, adenocarcinoma.