СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

УДК: 616-006.07+616.65-006.66

© М. А. Рыбалов, С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова

В настоящее время позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в сочетании с компьютерной томографией (КТ) — ПЭТ/КТ является наиболее перспективным методом визуализации опухолевых процессов в предстательной железе. Очаги с патологическими метаболическими процессами (на ПЭТ) здесь могут сопоставляться с визуальными данными об их анатомической локализации (на КТ). При этом эффективность данного метода диагностики рака предстательной железы (РПЖ) может быть существенным образом повышена за счёт использования радиофармпрепаратов, действие которых направлено на специфические клетки-мишени. Такие иммуногистохимические маркеры, как PSMA, PSCA, GRPR, EpCAM и VEGF в настоящее время рассматривают как мишени для принципиально новых методов диагностической визуализации и таргетной терапии больных РПЖ.

Ключевые слова: *рак предстательной железы; ПЭТ; КТ; иммуногистохимические маркеры; диагностика.*

ВВЕДЕНИЕ

В связи со всё более возрастающим интересом к возможностям проведения локальных методов терапии (криоабляция, сфокусированное ультразвуковое излучение высокой интенсивности) при наличии отдельных опухолевых очагов, возникает необходимость в использовании более чувствительных и специфичных к раку предстательной железы (РПЖ) методов диагностической визуализации.

Наиболее перспективным методом визуализации является совмещённая позитронно-эмиссионная/компьютерная томография (ПЭТ/КТ). Эта технология дает возможность за одно обследование получить информацию об анатомическом строении и метаболических процессах. Очаги с патологическими метаболическими процессами (на ПЭТ) здесь могут соотноситься с определенной анатомической локализацией (на КТ). Имеет более высокую точность разрешения — до 2 мм, в отличие от 5 мм у отдельной ПЭТ-камеры.

Однако этот метод нуждается в специфичных для опухолевой ткани радиофармпрепаратах. Радиофармпрепараты, использующиеся при проведении позитронно-эмиссионных исследований представляют собой вещества, участвующие в различных метаболических процессах. При производстве радиофармпрепаратов для ядерной медицины, некоторые атомы заменяются на их изотопы. Особенностью радиофармпрепаратов, применяемых в ПЭТ является то, что при их производстве используются короткоживущие радиоизотопы, которые должны производиться в непосредственной близости от места проведения исследования.

Планируется разработка радиофармпрепаратов, направленных на специфические клетки-мишени, в том числе для РПЖ.

ДАННЫЕ ЛИТЕРАТУРЫ

Известно, что повышенная экспрессия некоторых антигенов в клетках рака простаты по сравнению с нормальными тканями позволяет рассматривать их как возможные мишени для визуализации [1]. Другим вариантом мишени для визуализации могут быть специфические пептидные рецепторы, количество которых значительно увеличивается на поверхности раковых клеток. Пептиды вызывают особый интерес в связи с такими их свойствами, как быстрое проникновение в ткани и низкая иммуногенность [2, 14].

В настоящее время, по данным литературы, можно найти информацию более чем о ста иммуногистохимических маркерах, признанных перспективными для диагностики РПЖ. Однако такие

маркеры, как PSMA, PSCA, GRPR, EpCAM и VEGF рассматриваются как мишени для принципиально новых методов диагностической визуализации и лечения.

PSMA (простатический специфический мембранный антиген) и *PSCA* (антиген стволовых клеток простаты) являются мембранными гликопротеинами, в норме в небольшом количестве продуцируемыми эпителием простаты, широко распространяющимися на опухолевых клетках при любых формах простатической интраэпителиальной неоплазии, РПЖ и метастазировании [1]. Их увеличенная продукция коррелирует с повышенным риском возникновения РПЖ, вероятностью более высокой степени злокачественности по шкале Глисона, более высокой стадией патологического процесса и наличием отдаленных метастазов [1]. В настоящее время проводятся многочисленные исследования в отношении роли PSMA и PSCA, как мишеней, используемых для диагностики и лечения новообразований простаты [7, 8, 10, 15–18, 20].

EpCAM — эпителиальная молекула клеточной адгезии — трансмембранный гликопротеин, изначально идентифицированный как маркер карциномы. Широко распространяется при быстро прогрессирующих опухолях эпителиального происхождения. Роль EpCAM в опухолевом процессе ещё не достаточно изучена. По данным некоторых исследований, антиген при РПЖ образуется в повышенных концентрациях и является потенциальной диагностической мишенью [3, 11, 12, 19].

VEGF — семейство сосудисто-эндотелиальных факторов роста, являющихся лигандами для тирозин-киназных рецепторов VEGFR-1, -2 и -3. К семейству относятся VEGF A — наиболее важный фактор, а также VEGF B (эмбриональный ангиогенез ткани миокарда), VEGF C (лимфангиогенез), VEGF D (лимфангиогенез), VEGF E (вирусный фактор), VEGF F (в змеином яде) и плацентарный фактор роста PIGF. VEGF A играет центральную роль в процессе ангиогенеза [5]. Он экспрессируется многими опухолями и стимулирует ангиогенез в ткани новообразования. VEGF участвует в процессе роста опухоли посредством следующих механизмов [6]:

- стимулирует ангиогенез в опухолях, позволяя им получить доступ к питательным веществам и кислороду, в которых они нуждаются для своего роста и метастазирования;
- играет важную роль в поддержании сосудистой сети опухоли, препятствуя апоптозу незрелых клеток эндотелия;
- играет роль в образовании новых лимфатических сосудов, которые представляют собой путь для метастазирования опухоли;
- подавляя созревание дендритных клеток, препятствует нормальному иммунному ответу на опухоль.

Повышенная экспрессия VEGF A была также описана при РПЖ, что позволяет рассматривать его перспективной диагностической мишенью [9, 13].

GRPR — гастрин-высвобождающий пептидный рецептор (рецептор BB_2) — трансмембранный рецептор, сопряженный с G белком. В норме эти рецепторы находятся в нейроэндокринных клетках мозга, желудочно-кишечного тракта, легких и простаты, а также в экзокринных тканях молочной и поджелудочной желез. В повышенном количестве хаотично распространяются на поверхности клеток опухолей легких, кишечника, простаты и некоторых других органов. Однако при доброкачественной гиперплазии предстательной железы никак особенно себя не проявляют, что делает GRPR специфической мишенью для РПЖ [1]. GRPR является наиболее изучаемым рецептором для последующей визуализации опухолевых тканей, благодаря высокому сродству с бомбезином, особым пептидом, аналоги которого активно используются в исследованиях как транспортное средство, доставляющее к опухолевым клеткам радионуклеид (в составе радиофармпрепарата) или биологически активное вещество (в составе лечебного препарата) [1, 2, 4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ источников литературы показал, что в настоящее время наиболее перспективными маркерами ранней диагностики РПЖ являются PSMA и PSCA поскольку они относятся к простато- и канцероспецифическим.

GRPR, благодаря его способности связываться с бомбезином и его аналогами, имеющими широкое применение в фармакокинетике, рассматривается как потенциально значимая мишень для диагностики РПЖ и для лечения данного заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Ananias H. J., van den Heuvel M. C., Helfrich W., de Jong I. J.* Expression of the gastrin-releasing peptide receptor, the prostate stem cell antigen and the prostate-specific membrane antigen in lymph node and bone metastases of prostate cancer // Prostate. 2009. Vol. 69, № 10. P. 1101–1108.
2. *Ananias H. J., de Jong I. J., Dierckx R. A.* et al. Nuclear imaging of prostate cancer with gastrin-releasing-peptide-receptor targeted radiopharmaceuticals // Curr Pharm Des. 2008. Vol. 14. P. 3033–3047.
3. *Benko G., Spajić B., Krušlin B, Tomas D.* Impact of the EpCAM expression on biochemical recurrence-free survival in clinically localized prostate cancer // Urol Oncol. 2011. Apr 20.

4. *Cornelio D. B., Roesler R., Schwartsmann G.* Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target in experimental anticancer therapy//Ann Oncol. 2007. Vol.18, № 9. P.1457–1466.
5. *Ferrara N.* Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor // J Mol Med (Berl). 1999. Vol. 77, № 7. P. 527–543.
6. *Ferrara N.* Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress // Endocr Rev. 2004. Vol. 25, № 4. P. 581–611.
7. *Gu Z., Thomas G., Yamashiro J.* et al. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer // Oncogene. 2000. Vol. 19, № 10. P. 1288–1296.
8. *Han K. R., Seligson D. B., Liu X.* et al. Prostate stem cell antigen expression is associated with gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer // J Urol. 2004. Vol. 171, № 3. P. 1117–1121.
9. *Kaushal V., Mukunyadzi P., Dennis R. A.* et al. Stage-specific characterization of the vascular endothelial growth factor axis in prostate cancer: expression of lymphangiogenic markers is associated with advanced-stage disease // Clin Cancer Res. 2005. Vol. 11, № 2 Pt. 1. P. 584–593.
10. *Lam J. S., Yamashiro J., Shintaku I. P.* et al. Prostate stem cell antigen is overexpressed in prostate cancer metastases // Clin Cancer Res. 2005. Vol. 11, № 7. P. 2591–2596.
11. *Mukherjee S., Richardson A. M., Rodriguez-Canales J.* et al. Identification of EpCAM as a molecular target of prostate cancer stroma // Am J Pathol. 2009. Vol. 175, № 6. P. 2277–2287.
12. *Munz M., Baeuerle P. A., Gires O.* The emerging role of EpCAM in cancer and stem cell signaling // Cancer Res. 2009. Vol. 69. P. 5627–5629.
13. *Peyromaure M., Badoual C., Camparo P.* et al. Plasma levels and expression of vascular endothelial growth factor-A in human localized prostate cancer // Oncol Rep. 2007. Vol. 18, № 1. P. 145–149.
14. *Reubi J. C., Körner M., Waser B.* et al. High expression of peptide receptors as a novel target in gastrointestinal stromal tumours // Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2004. Vol. 31, № 6. P. 803–810.
15. *Ross S., Spencer S. D., Holcomb I.* et al. Prostate stem cell antigen as therapy target: tissue expression and in vivo efficacy of an immunoconjugate // Cancer Res. 2002. Vol. 62, № 9. P. 2546–2553.
16. *Ross J. S., Sheehan C. E., Fisher H. A.* et al. Correlation of primary tumor prostate-specific membrane antigen expression with disease recurrence in prostate cancer // Clin Cancer Res. 2003. Vol. 9, № 17. P. 6357–6362.
17. *Silver D. A., Pellicer I., Fair W. R.* et al. Prostate-specific membrane antigen expression in normal and malignant human tissues // Clin Cancer Res. 1997. Vol. 3, № 1. P. 81–85.
18. *Troyer J. K., Beckett M. L., Wright G. L. Jr.* Detection and characterization of the prostate-specific membrane antigen (PSMA) in tissue extracts and body fluids // Int J Cancer. 1995. Vol. 62, № 5. P. 552–558.
19. *Trzpis M., McLaughlin P. M., de Leij L. M., Harmsen M. C.* Epithelial cell adhesion molecule: more than a carcinoma marker and adhesion molecule // Am J Pathol. 2007. Vol. 171, № 2. P. 386–395.
20. *Zhigang Z., Wenlv S.* Prostate stem cell antigen (PSCA) expression in human prostate cancer tissues and its potential role in prostate carcinogenesis and progression of prostate cancer // World J Surg Oncol. 2004. Vol. 10, № 2. P. 13.

NOVEL IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN EARLY DIAGNOSTICS OF PROSTATE CANCER (REVIEW)

Ribalov M. A., Al-Shukri S. Kh., Borovets S. Ju.

✧ **Summary.** At this time positron emission tomography (PET) in combination with computed tomography (CT) — PET/CT is the most promising imaging technique for tumor detection in prostate. Areas of metabolic abnormality on the PET imaging here can be perfectly correlated with anatomical localization on the CT images. The efficiency of this modality could be significantly increased using radiopharmaceuticals targeting specific tumor cells. Such immunohistochemical markers as PSMA, PSCA, GRPR, EpCAM and VEGF are considered to be targets for novel diagnostic imaging techniques and treatment of prostate cancer.

✧ **Key words:** prostate cancer; PET; CT; immunohistochemistry; markers; diagnostics.

Сведения об авторах.

Рыбалов Максим Александрович — аспирант кафедры урологии. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17.

Аль-Шукри Сальман Хасунович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Боровец Сергей Юрьевич — д. м. н., с. н. с. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Ribalov Maxim Alexandrovich — aspirantt. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17.

Al-Shukri Salman Khasunovich — doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Borovets Sergey Yur'evich — doctor of medical science. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: sborovets@mail.ru.