

На правах рукописи



Вовденко Станислав Викторович

**Клинико-морфологическая оценка прогноза течения и эффективности
лечения рака простаты путем определения гликолитического фенотипа
опухолевых клеток**

3.1.13. Урология и андрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинский наук, профессор

Безруков Евгений Алексеевич

Официальные оппоненты:

Говоров Александр Викторович – доктор медицинских наук, профессор РАН, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения Москвы, Московский урологический центр, онкоурологическое отделение №80, заведующий отделением

Рева Сергей Александрович – доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт хирургии и неотложной медицины, Научно-исследовательский центр урологии, онкологическое отделение №6 (андрологии и онкоурологии), заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» апреля 2025 г. в 13:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.26 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Большая Пироговская д. 2, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент



Крупинев Герман Евгеньевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак простаты стоит на первом месте в списке наиболее частых онкологических заболеваний среди пожилых мужчин. Прогноз течения рака простаты зависит от таких показателей, как стадия заболевания, морфологические характеристики опухоли, в частности, степень ее дифференцировки, а также уровень ПСА сыворотки крови. Сегодня, согласно имеющимся клиническим рекомендациям, активное лечение оправдано лишь при клинически значимом раке простаты (Loeb et al, 2014). Тем не менее, несмотря на развитие современных инструментальных и лабораторных методов диагностики, до сих пор повсеместно наблюдается как лечение больных клинически незначимым раком простаты, так и несвоевременное выявление потенциально неблагоприятных форм заболевания, требующих дополнительных методов лечения (Catalona et al, 2018). Поиск новых высокочувствительных методов диагностики клинически значимого рака простаты на данный момент актуален как никогда.

Для многих онкологических заболеваний характерны различные нарушения метаболизма. Одним из таких нарушений является эффект Варбурга, выражающийся в гиперпродукции клеткой лактата (анаэробном гликолизе) даже при адекватном снабжении кислородом. Однако, у рака простаты имеются свои особенности метаболизма. Нормальные клетки простаты имеют в основе своего метаболизма анаэробный гликолиз, при этом клетки рака простаты на ранних стадиях используют окислительное фосфорилирование. При более поздних стадиях, характерным для более агрессивного рака является преобладание зон гипоксии и анаэробного гликолиза. Существуют исследования, указывающие на зависимость прогноза течения заболевания от экспрессии переносчиков монокарбоксилазы MCT1 и MCT4, а также уровня лактата в клетках рака простаты. (Andersen et al, 2015; Pertega-Gomes et al, 2014). Определение гликолитического фенотипа клеток рака простаты может стать новым маркером для стратификации риска и определения дальнейшей тактики лечения.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день цели прогнозирования течения заболевания после радикальной простатэктомии служат определение группы риска по d'Amico (включающее клиническую стадию заболевания, уровень ПСА до операции, степень злокачественности по Глисон по данным биопсии простаты), а также данные гистологического исследования операционного материала, предоставляющие информацию о патологической стадии заболевания, финальной степени злокачественности по Глисон. Несмотря на широкий арсенал имеющихся диагностических методик, повсеместно наблюдаются случаи как гипердиагностики и лечения рака предстательной железы низкой степени злокачественности, так и пропуск «агрессивных» форм заболевания. В этой связи актуальным является поиск новых, дополнительных методов стратификации риска. Перспективной кандидатурой на место одного из таких методов является определение особенностей метаболизма в клетках опухоли, а также в окружающей их соединительнотканной строме. Тема научного исследования, посвященная изучению метаболического фенотипа опухолевых клеток различной степени злокачественности с определением его взаимосвязи с клиническими параметрами, а также фактом биохимического рецидива после операции актуальна и практически значима.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: Улучшить результаты лечения больных раком простаты путем определения особенностей метаболизма лактата, экспрессии маркеров гликолиза, гипоксии, липолиза и глутаминолиза в клетках аденокарциномы простаты методом иммуногистохимии с последующей оценкой прогностической ценности полученных данных, определением взаимосвязи со стадией заболевания, степенью злокачественности опухоли и риском биохимического рецидива после радикальной простатэктомии.

Задачи исследования:

1. Определение особенностей экспрессии маркеров метаболизма (MCT1, MCT4, GLUT1, CAIX, FASN, LDH5, GLS) в ткани аденокарциномы простаты различной степени злокачественности.
2. Оценка связи метаболического фенотипа аденокарциномы простаты со стадией заболевания, степенью злокачественности по ISUP и другими клинико-морфологическими характеристиками.
3. Определение прогностической ценности анализа метаболического фенотипа аденокарциномы простаты в предсказывании вероятности биохимического рецидива после радикальной простатэктомии
4. Оценка влияния экспрессии метаболических маркеров на безрецидивную, канцер-специфическую и общую выживаемость пациентов после радикальной простатэктомии

Научная новизна

1. Впервые проведено определение метаболического фенотипа аденокарциномы простаты с использованием следующей панели биомаркеров: MCT1, MCT4, GLUT1, CAIX, FASN, LDH5, GLS
2. Определена взаимосвязь между экспрессией вышеописанных биомаркеров и стадией заболевания, степенью злокачественности аденокарциномы простаты по ISUP, фактом наличия биохимического рецидива после радикальной простатэктомии и другими клинико-морфологическими параметрами
3. Исследование экспрессии метаболических маркеров позволило лучше понять изменения, происходящие в ткани аденокарциномы простаты при различной степени злокачественности

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана взаимосвязь особенностей метаболизма в клетках аденокарциномы простаты и канцер-ассоциированных фибробластов со стадией заболевания, степенью злокачественности опухоли и вероятностью развития биохимического рецидива в течение 5 лет после выполнения радикальной простатэктомии. На основе данных экспрессии маркеров метаболизма разработаны прогностические

модели определения вероятности биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, что продемонстрировало возможность их использования в качестве дополнительного инструмента стратификации риска.

Методология и методы исследования

Проведено ретропроспективное исследование на базе Института урологии и репродуктивного здоровья человека, Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета в период с 2020 по 2023 гг.

Было отобрано 90 пациентов после РПЭ, со стадией не выше pT3bNoMo, ISUP 1-5. Был определен факт наличия биохимического рецидива в течение 5 лет после операции. Оценены такие клинические параметры как возраст, ПСА до операции, стадия заболевания, степень злокачественности по ISUP, наличие перинервальной, лимфоваскулярной инвазии, экстрапростатическое распространение. Было выполнено ИГХ исследование с целью определения экспрессии маркеров метаболизма рака простаты (MCT4 в соединительнотканной строме опухоли; MCT1, MCT4, GLUT1, CAIX, LDH5, FASN, глутаминазы непосредственно в опухолевых клетках).

Выполнена оценка статистически значимых связей между данными экспрессии маркеров метаболизма и клиническими параметрами, проведен корреляционный анализ, составлены прогностические модели для определения вероятности развития биохимического рецидива после РПЭ для отдельных метаболических маркеров.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ключевая роль в определении тематики и методологии исследования, формулировке его цели и задач, сборе и статистической обработке клинического материала, интерпретации полученных результатов. Автор лично осуществлял наблюдение за включенными в исследование пациентами в течение всего срока проведения исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Определение метаболического фенотипа в ткани аденокарциномы простаты различной степени злокачественности позволяет получить дополнительную информацию о патофизиологии заболевания
2. Экспрессия MCT1, MCT4, GLUT1, FASN, GLS в ткани аденокарциномы простаты коррелирует с рядом клинико-морфологических параметров (степень злокачественности заболевания, уровень ПСА, стадия заболевания, наличие экстракапсулярного распространения, лимфоваскулярной инвазии, биохимический рецидив в течение 5 лет после радикальной простатэктомии)
3. Показатель отношения экспрессии переносчика монокарбоксилатов 4 типа (MCT4) в клетках паренхимы и стромы опухоли можно использовать с целью прогнозирования пятилетней безрецидивной выживаемости у больных с верифицированной аденокарциномой простаты после радикальной простатэктомии

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с пунктом 2 паспорта научной специальности 3.1.13. Урология и андрология в диссертации разработаны прогностические модели развития биохимического рецидива в течение после радикальной простатэктомии. Использование данных моделей в клинической урологии может улучшить результаты лечения рака предстательной железы за счет более качественной стратификации риска. Область настоящего диссертационного исследования включает определение прогностически важных маркеров метаболизма аденокарциномы простаты с целью прогнозирования развития биохимического рецидива среди больных с РПЖ после выполнения радикальной простатэктомии. Суть метода заключается в оценке иммуногистохимической экспрессии маркеров метаболизма в ткани аденокарциномы простаты различной степени злокачественности, определении ассоциаций с клиническими параметрами, фактором развития биохимического рецидива с последующим построением прогностических моделей.

Степень достоверности и апробация результатов

Дизайн исследования, расчет размера выборки с использованием статистических критериев, применение высокотехнологичных диагностических методов и статистической обработки данных обуславливают высокую степень достоверности полученных результатов.

Материалы и основные положения диссертации доложены и обсуждены на следующих научно-практических конференциях: XVI Международный конгресс Российского общества онкоурологов, Москва, 2021 г. (получен диплом I степени за лучшую фундаментальную работу, представленную на секции молодых ученых); V юбилейный международный форум онкологии и радиотерапии, Москва, 2022; II Евразийский конгресс урологов, Уфа, 2023.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 3 работы, в том числе 3 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах (Scopus, PubMed), из них 1 обзорная статья.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, перечня практических рекомендаций и библиографического списка. Содержит 99 страниц, 39 таблиц, 33 диаграммы, 13 рисунков. Список литературы содержит 78 ссылок, из которых 4 отечественные и 74 зарубежные.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

С целью решения поставленных задач была проанализирована база данных, содержащая информацию о проведенных простатэктомиях в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека Сеченовского Университета с 2015 г. по 2017 г. В базу вошли пациенты после позадилоной, лапароскопической и робот-ассистированной простатэктомии как с расширенной тазовой лимфаденэктомией, так и без, выполненной четырьмя хирургами. Предварительно всем пациентам была выполнена систематическая трансректальная биопсия под УЗ-контролем,

сатурационная или Fusion-биопсия, определена стадия заболевания и степень онкологического риска, определена целесообразность расширенной ТЛАЭ с использованием номограмм POOU и Briganti.

Весь послеоперационный гистологический материал проходил обработку в гистологической лаборатории на базе кафедры патологической анатомии имени академика А.И. Струкова в соответствии с действующими стандартами. Материал окрашивался гематоксилином и эозином, определялась распространенность онкологического процесса, индекс Глисона. С целью оценки динамики и выявления биохимического рецидива рака простаты, пациентам после РПЭ проводился анализ ПСА сыворотки крови каждые 3 месяца. Критерием биохимического рецидива являлся уровень ПСА сыворотки крови $>0,2$ нг/мл.

Клинические центры, участвующие в исследовании

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

1. Институт урологии и репродуктивного здоровья человека.
2. Институт клинической морфологии и цифровой патологии

Критерии включения/невключения/исключения

Отбор пациентов проводился по следующим критериям:

- Критерии включения:

1. Гистологически подтвержденная аденокарцинома простаты
2. Стадия заболевания не выше pT3bNoMo

- Критерии невключения:

1. Невозможность связаться с пациентом для определения факта биохимического рецидива рака простаты и динамики ПСА

- Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании
2. Несоответствия качества препарата для проведения иммуногистохимического исследования

Отбор гистологических препаратов

В случае соответствия критериям включения, пациенту было предложено ознакомиться с формой информированного согласия на участие в исследовании. В случае согласия на участие в исследовании, у пациента собиралась информация о наличии/отсутствии биохимического рецидива рака простаты в течение года после операции, динамике ПСА, информация вносилась в базу данных.

В архиве Института клинической морфологии и цифровой патологии Сеченовского Университета идентифицированы препараты простаты после радикальной простатэктомии в виде парафиновых блоков, проанализированы на предмет возможности иммуногистохимического исследования. В случае несоответствия качества препарата для проведения иммуногистохимической реакции, пациент исключался из исследования.

Пациенты были распределены по группам степени злокачественности рака предстательной железы Международного общества уропатологов 2014 г. (ISUP).

Методика иммуногистохимического исследования

Иммуногистохимическое исследование материала проводили на парафиновых срезах согласно стандартному протоколу. В работе использованы следующие антитела к антигенам человека: ANTI-SLC16A1, ANTI-SLC16A3, кроличьи моноклональные антитела к GLUT 1, рекомбинантные моноклональные антитела к LDH5, кроличьи моноклональные антитела к CAIX, кроличьи моноклональные антитела к FASN.

Интерпретация данных иммуногистохимического исследования

Для маркеров MCT1, MCT4, GLUT1, глутаминазы, CAIX 0% окрашенных опухолевых клеток расценивалось как отсутствие реакции, слабовыраженная реакция выражалась в окраске <20% опухолевых клеток, умеренно выраженная при окраске 20-40% клеток, а сильновыраженная – при >40% окрашенных опухолевых клеток. Аналогичным образом оценивалась ИГХ экспрессия MCT4 в клетках соединительнотканной стромы опухоли.

Для маркеров LDH5 и FASN оценивалось лишь наличие (экспрессия > 0%) и отсутствие окрашивания клеток.

Независимо друг от друга оценивалась интенсивность окрашивания как эпителиальных клеток опухоли, так и соединительнотканых стромальных клеток. С целью определения доли положительно окрашенных клеток, был учтен весь объем опухолевой ткани, помещенной на предметное стекло.

Методы статистической обработки полученных данных

Статистическая обработка выполнялась с использованием программного обеспечения StatTech 3.0.9, IBM SPSS Statistics 26.

Для каждого параметра был выполнен расчёт среднего арифметического, медианы и среднеквадратичного отклонения. Нормальность распределения была оценена при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (при ненормальном распределении данные представлялись в виде медианы и квартилей. Межгрупповое сравнение признаков оценивалось с использованием U-критерия Манна-Уитни, критерия Краскела Уоллиса, критерия хи-квадрат Пирсона, точного критерия фишера. Корреляции были подсчитаны с использованием коэффициента Спирмена для категориальных переменных, критерия Пирсона – для числовых. Методом логистической регрессии формировались прогностические модели вероятности определенного исхода. Диагностическая значимость оценивалась путем анализа ROC-кривых. Для оценки выживаемости применялся метод Каплана-Майера. Статистически значимым считался уровень $p < 0,05$.

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Всего в исследование было включено 90 пациентов. Из них, 29 – после лапароскопической радикальной простатэктомии, 48 – после робот-ассистированной радикальной простатэктомии, 13 – после позадилоной радикальной простатэктомии. Ниже представлены данные количественных и категориальных переменных (Таблица 1, Таблица 2).

Таблица 1 – Данные количественных переменных

Показатели	Me	Q ₁ – Q ₃	min	max
Возраст (лет)	64	59 – 69	46	77
ПСА до операции (нг/мл)	12,2400	7,5050– 19,6750	4,0300	140,7000
Плотность ПСА	0,35	0,22 – 0,46	0,10	2,51
Объем простаты (см ³)	38	28 – 51	17	105

Таблица 2 – Данные категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
ISUP	ISUP 1	18	20,0	12,3 – 29,8
	ISUP 2	18	20,0	12,3 – 29,8
	ISUP 3	21	23,3	15,1 – 33,4
	ISUP 4-5	33	36,7	26,8 – 47,5
pT	pT2a	2	2,2	0,3 – 7,8
	pT2b	5	5,6	1,8 – 12,5
	pT2c	48	53,3	42,5 – 63,9
	pT3a	12	13,3	7,1 – 22,1
	pT3b	23	25,6	16,9 – 35,8
Наличие биохимического рецидива	Отсутствие БХ рецидива	64	71,1	60,6 – 80,2
	Наличие БХ рецидива	26	28,9	19,8 – 39,4
Перинеуральная инвазия	Отсутствие перинервальной инвазии	67	74,4	64,2 – 83,1
	Наличие перинервальной инвазии	23	25,6	16,9 – 35,8
Лимфоваскулярная инвазия	Отсутствие лимфоваскулярной инвазии	84	93,3	86,1 – 97,5
	Наличие лимфоваскулярной инвазии	6	6,7	2,5 – 13,9
Экстракапсулярное распространение	Отсутствие экстракапсулярного распространения	64	71,1	60,6 – 80,2
	Наличие экстракапсулярного распространения	26	28,9	19,8 – 39,4

Продолжение Таблицы 2

МСТ1	Отсутствие экспрессии	14	15,6	8,8 – 24,7
	<20% клеток	35	38,9	28,8 – 49,7
	20-40% клеток	26	28,9	19,8 – 39,4
	>40% клеток	15	16,7	9,6 – 26,0
МСТ4 в строме опухоли	Отсутствие экспрессии	11	12,2	6,3 – 20,8
	<20% клеток	52	57,8	46,9 – 68,1
	20-40% клеток	27	30,0	20,8 – 40,6
МСТ4 в паренхиме опухоли	Нет экспрессии	2	2,2	0,3 – 7,8
	<20% клеток	26	28,9	19,8 – 39,4
	20-40% клеток	24	26,7	17,9 – 37,0
	>40% клеток	38	42,2	31,9 – 53,1
Преобладание паренхиматозной экспрессии МСТ4 над стромальной	МСТ4пар.<МСТ4стром.	76	84,4	75,3 – 91,2
	МСТ4пар.>МСТ4стром.	14	15,6	8,8 – 24,7
CAIX	Нет экспрессии CAIX	81	90,0	81,9 – 95,3
	<20% клеток	9	10,0	4,7 – 18,1
GLUT1	Нет экспрессии	1	1,1	0,0 – 6,0
	<20% клеток	53	58,9	48,0 – 69,2
	20-40% клеток	36	40,0	29,8 – 50,9
LDH5	Нет экспрессии	3	3,3	0,7 – 9,4
	Есть экспрессия	87	96,7	90,6 – 99,3
FASN	Нет экспрессии	48	53,3	42,5 – 63,9
	Есть экспрессия	42	46,7	36,1 – 57,5
Экспрессия глутаминазы	<20% клеток	6	6,7	2,5 – 13,9
	20-40% клеток	71	78,9	69,0 – 86,8
	>40% клеток	13	14,4	7,9 – 23,4

Результаты исследования

Краткое описание и интерпретация полученных результатов

Наличие экспрессии FASN в ткани рака простаты преимущественно среди пациентов с низким баллом ISUP (корреляция с ISUP2 ($r=0.498$, $p<0.01$), обратная корреляция с ISUP 3 ($r=-0.253$, $p<0.05$); обратная корреляция с ISUP4-5 ($r=-0.342$, $p<0.01$)) говорит о том, что активный синтез жирных кислот клетками аденокарциномы простаты характерен для клеток низкой степени злокачественности. (Рисунок 1) Снижение доли пациентов с наличием FASN в ткани аденокарциномы при ISUP 3-5 и более высоких показателях ПСА

свидетельствует о том, что с ростом злокачественности заболевания, образование жирных кислот *de novo* в ткани опухоли практически прекращается.

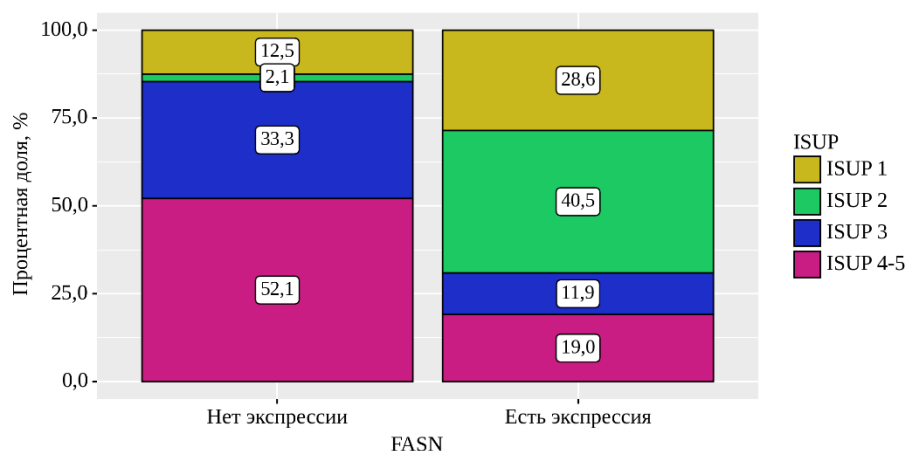


Рисунок 1 – Наличие экспрессии FASN в зависимости от показателя ISUP

Зависимость стромальной экспрессии MCT4 от экспрессии MCT1 паренхимой опухоли ($r=0.311$, $p<0.01$) указывает на то, что чем активнее опухолевая клетка потребляет лактат – тем активнее стромальные клетки выделяют его в межклеточное пространство. (Рисунок 2) Данная ассоциация служит иллюстрацией формирования обратного эффекта Варбурга.

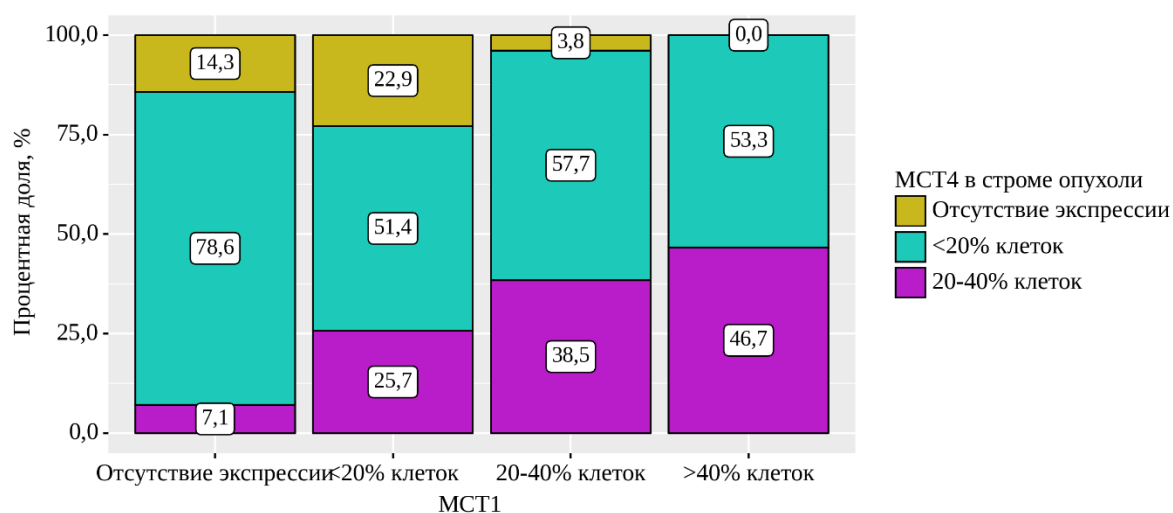


Рисунок 2 – Показатель экспрессии MCT4 в строме опухоли в зависимости от экспрессии MCT1

Повышение экспрессии МСТ4 в паренхиме опухоли на фоне роста стромальной экспрессии МСТ4 (корреляция между уровнем экспрессии МСТ4 в строме и МСТ4 в опухоли $r=0.400$, $p<0.01$) можно объяснить защитным механизмом, направленным на сохранение гомеостаза внутри опухолевой клетки. (Рисунок 3) Интенсификация лактатного шаттла между стромальными и опухолевыми клетками приводит к накоплению лактата в последних, что приводит к снижению рН. С целью нормализации рН, клетка начинает экспрессировать МСТ4 для вывода излишков лактата в межклеточное пространство.

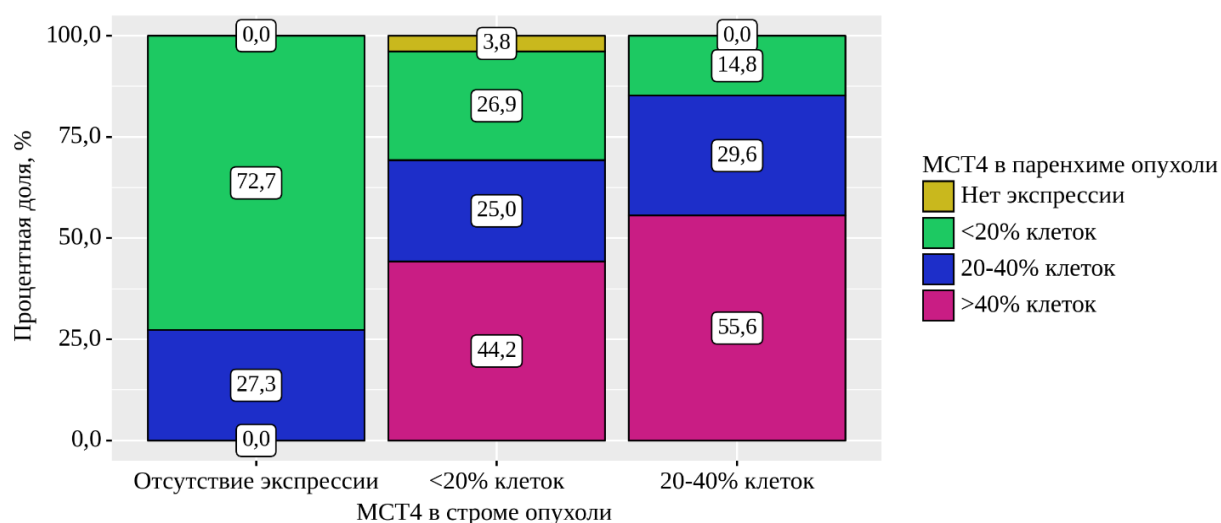


Рисунок 3 – Зависимость экспрессии МСТ4 в паренхиме опухоли от стромальной экспрессии МСТ4

Преобладание стромальной экспрессии МСТ4 над паренхиматозной отражает преобладание выделения лактата стромой над поглощением его опухолевыми клетками. Такой эффект может быть следствием более активного выделения клетками аденокарциномы простаты пероксида водорода, что может говорить об ускоренном делении клеток и росте опухоли. Преобладание стромальной экспрессии МСТ4 над паренхиматозной было ассоциировано с 9-кратным увеличением риска биохимического рецидива среди всех групп злокачественности по ISUP и 12-кратным увеличением риска биохимического рецидива в группе ISUP 1-2 по данным прогностических моделей, построенных по методу бинарной логистической регрессии. (Рисунок 4) Также, преобладание

стромальной экспрессии МСТ4 над паренхиматозной служило предиктором худшей безрецидивной выживаемости после РПЭ. (Рисунок 5)

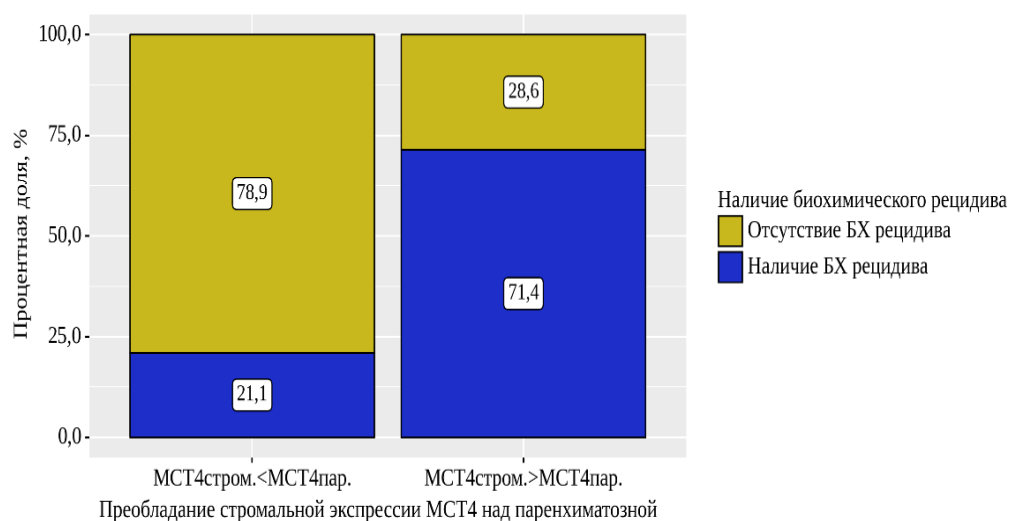


Рисунок 4 – Доля наличия биохимического рецидива в зависимости от наличия преобладания стромальной экспрессии МСТ4 над паренхиматозной

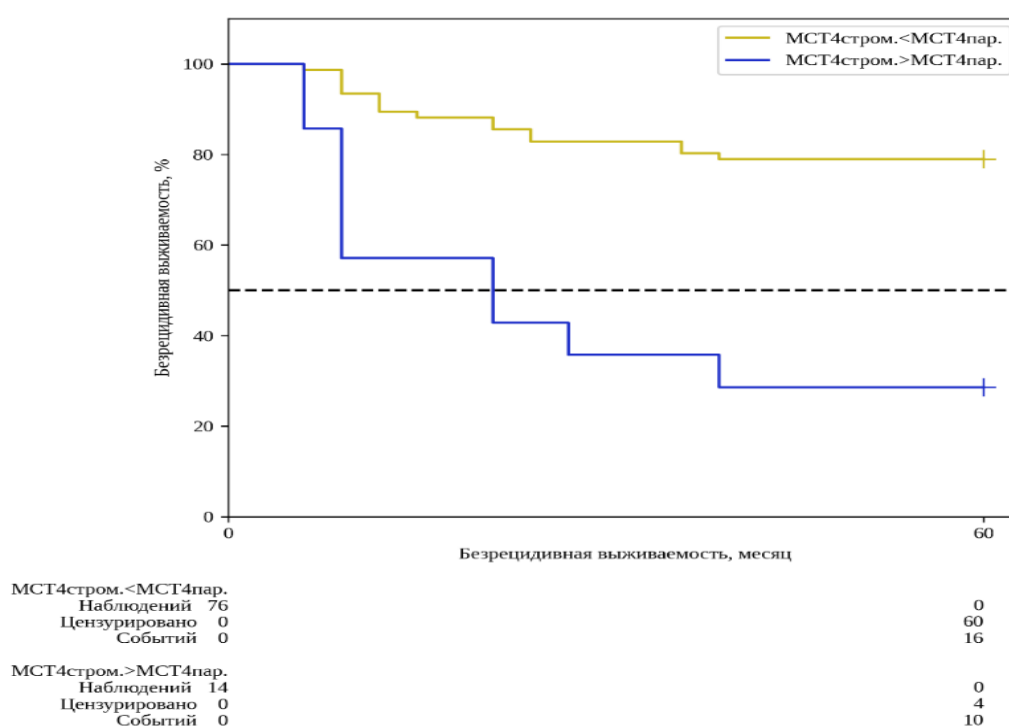


Рисунок 5 – Кривая безрецидивной выживаемости в зависимости от наличия преобладания стромальной экспрессии МСТ4 над паренхиматозной

Дальнейшая дедифференцировка клеток аденокарциномы простаты сопровождается интенсификацией метаболических процессов, сопровождающейся повышенной потребностью в питательных веществах. На

данном этапе основными энергетическими обменными процессами в клетке являются гликолиз и глютаминолиз, что объясняется ростом экспрессии GLUT1 и глютаминазы параллельно увеличению балла по ISUP, ПСА, стадии pT. (Рисунок 6) Переход на более энергоэффективную метаболическую ступень провоцирует увеличение пролиферации и инвазии опухолевых клеток, что отражено в повышении вероятности экстракапсулярного распространения на фоне роста экспрессии GLUT1 и глютаминазы и перинервальной инвазии при росте экспрессии глютаминазы.

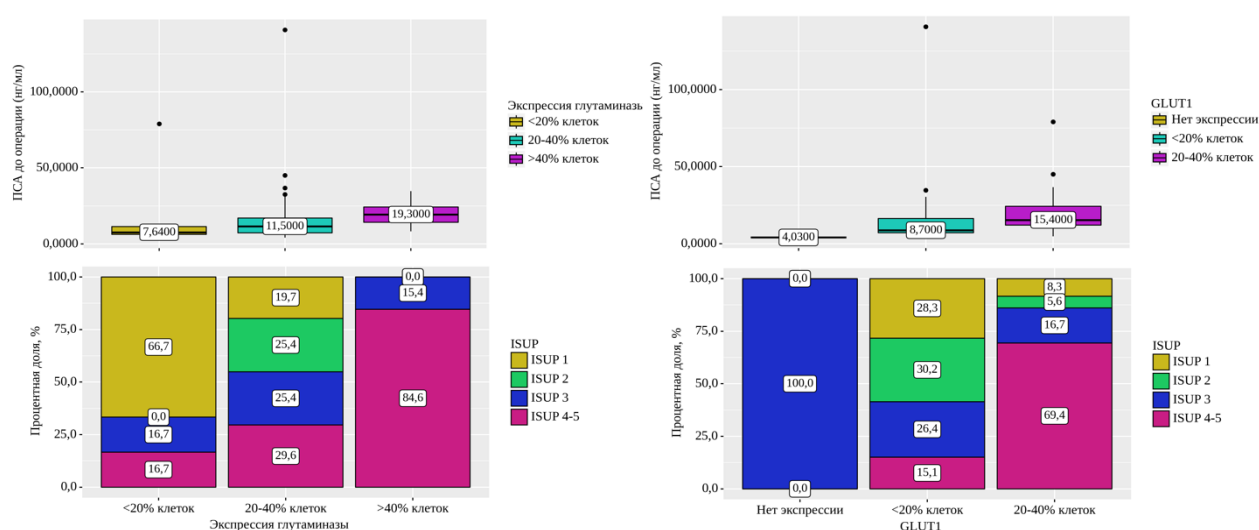


Рисунок 6 – Показатели ПСА, группы злокачественности по ISUP в зависимости от экспрессии глютаминазы и GLUT1 в клетках аденокарциномы простаты

Повышение вероятности биохимического рецидива на фоне экспрессии глютаминазы ($r=0.378$, $p<0.01$) может быть обусловлено протективным действием глутатиона, образующегося в процессе глютаминолиза. (Рисунок 7) Одной из функций глутатиона является защита клетки от оксидативного стресса, присутствующего в ткани опухоли.

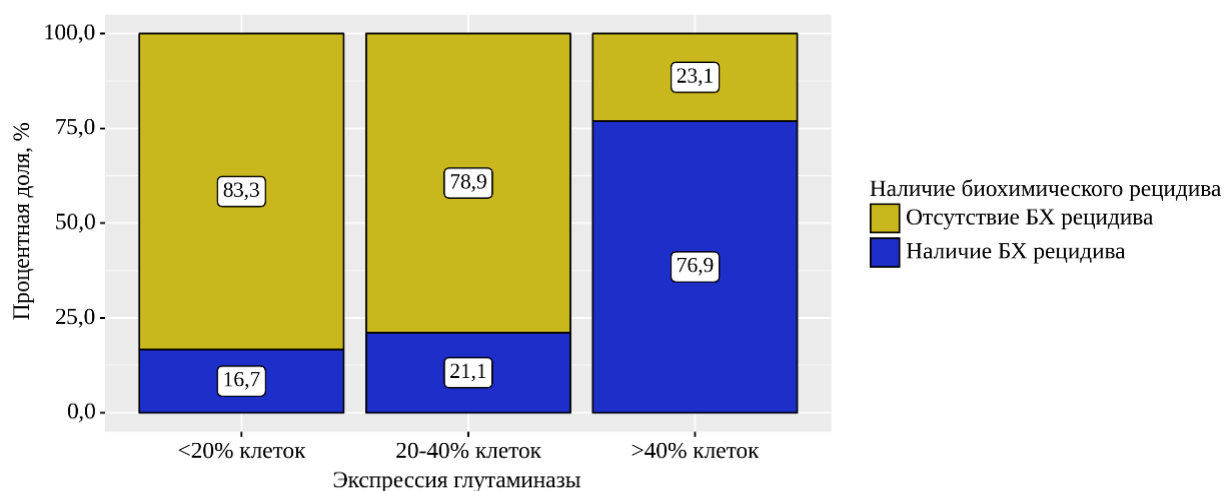


Рисунок 7 – Показатели частоты биохимического рецидива в зависимости от степени экспрессии глутаминазы клетками опухоли

Несмотря на малое количество наблюдений, в которых отмечалась экспрессия CAIX, имелась статистически значимая связь с экспрессией GLUT1, что может говорить о росте гипоксии на фоне активного метаболизма глюкозы в опухоли.

ВЫВОДЫ

1. Обратная корреляция между экспрессией FASN и стадиями ISUP 3,4,5, прямая корреляция со стадией ISUP 2 свидетельствует о повышении синтеза жирных кислот в клетках низкой степени злокачественности, снижении интенсивности синтеза жирных кислот в клетках с ростом злокачественности.

2. Лактат является основным субстратом энергетического метаболизма локализованного рака простаты низкой степени злокачественности, на что указывает обратная корреляция между ISUP 1,2 и переносчиком глюкозы 1 типа (GLUT1) в клетках опухоли.

3. Рост потребления лактата клетками опухоли ассоциирован с повышением выделения лактата в межклеточное пространство канцер-ассоциированными фибробластами, что обусловлено корреляцией между экспрессией MCT1 в клетках паренхимы опухоли и MCT4 в клетках стромы опухоли.

4. Использование клетками аденокарциномы простаты глюкозы как основного субстрата энергетического метаболизма, а также повышение интенсивности глутаминализа ассоциированы с местным распространением опухоли, степенью злокачественности ISUP 4-5, ростом ПСА, что обусловлено повышенной экспрессией GLUT1 и GLS при наличии данных клинических параметров.

5. Преобладание экспрессии MCT4 стромальными клетками над экспрессией MCT4 паренхимой опухоли, а также повышенная экспрессия глутаминазы ассоциированы с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии. Также, преобладание экспрессии MCT4 клетками опухоли над стромальной экспрессией является предиктором биохимического рецидива в группах злокачественности ISUP 1-2.

6. Экспрессия CAIX, LDH5 в клетках аденокарциномы простаты различной степени злокачественности на стадии заболевания не выше pT3bNoMo статистически значимо не коррелирует с исследуемыми клинико-морфологическими параметрами и не влияет на общую, канцер-специфическую и безрецидивную выживаемость.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение экспрессии переносчиков монокарбоксилатов 4 типа (MCT4) в строме и непосредственно в паренхиме аденокарциномы простаты может быть рекомендовано в качестве дополнительного инструмента стратификации риска биохимического рецидива, а также прогнозирования сроков безрецидивной выживаемости пациентов после радикальной простатэктомии.

2. Разработанная прогностическая модель, учитывающая экспрессию глутаминазы в опухолевой ткани аденокарциномы простаты, может с может быть рекомендована в качестве дополнительного инструмента стратификации риска биохимического рецидива после радикальной простатэктомии.

3. Прогностическая модель, основанная на определении соотношения стромальной и паренхиматозной экспрессии MCT4 в опухоли может быть

рекомендована в качестве дополнительного инструмента стратификации риска биохимического рецидива после радикальной простатэктомии среди пациентов с аденокарциномой ISUP 1-2.

4. Учитывая взаимосвязь экспрессии маркеров MCT1, MCT4, GLUT1, FASN, GLS с важными клиничко-морфологическими параметрами, допустимо их применение в качестве дополнительных инструментов определения тактики лечения после радикальной простатэктомии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Vovdenko S**, Morozov A, Ali S, Kogan E, Bezrukov E. / Role of monocarboxylate transporters and glucose transporters in prostate cancer. // **Urologia**. – 2022. – Vol. 90. – P. 491-498 [**Scopus**]

2. **С.В. Вовденко**, А.О. Морозов, С.Т. Авраамова, Н.С. Александров, Н.В. Жарков, В.С. Саенко, Е.А. Коган, Е.А. Безруков / Роль экспрессии монокарбоксилатов первого и четвертого типов (MCT1, MCT4) опухолевыми и стромальными клетками рака простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения // **Урология**. – 2022. – №5. – С. 64-70. [**Scopus**]

3. Роль экспрессии переносчика глюкозы первого типа (GLUT1) и карбоновой ангидразы 9 типа (CAIX) тканью аденокарциномы простаты в определении прогноза заболевания и эффективности радикального лечения / **Вовденко С.В.**, Морозов А.О., Авраамова С.Т., Александров Н.С., Жарков Н.В., Козлов В.В., Коган Е.А., Безруков Е.А. // **Вестник урологии**. – 2022. – №10(4). – С. 13-20. [**Scopus**]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ПСА – простатспецифический антиген
- МСТ1 - переносчик монокарбоксилатов 1 типа
- МСТ4 - переносчик монокарбоксилатов 4 типа
- ISUP – international society of urological pathology
- GLUT1 - переносчик глюкозы 1 типа
- CAIX – карбоновая ангидраза IX типа
- FASN – синтаза жирных кислот
- LDH5 – лактатдегидрогеназа 5 типа
- РПЖ – рак предстательной железы
- СТР – citrate transport protein
- АТФ – аденозинтрифосфат
- CAFs – cancer-associated fibroblasts
- ИЛ-6 – интерлейкин-6
- HIF1 – фактор, индуцируемый гипоксией
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ПИН – простатическая интраэпителиальная неоплазия
- АМАСР - альфа-метилацил-КоА-рацемаза
- РПЭ – радикальная простатэктомия
- РООУ – Российское общество онкоурологов
- ТЛАЭ – тазовая лимфаденэктомия
- УЗ – ультразвуковой
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ИГХ – иммуногистохимия
- Me – медиана
- БХ – биохимический
- ДИ – доверительный интервал