

УДК 616.65-002-006.6-076 (048.8)

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Фомкин Р.Н.

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»
Минздрава России, Саратов, e-mail: Lenchicves@mail.ru*

Диагностика рака предстательной железы – одна из наиболее важных проблем современной онкологии. В настоящее время для диагностики и оценки лечебного патоморфоза урологи используют следующие методы: пальцевое ректальное исследование, ультразвуковое сканирование, определение уровня ПСА в сыворотке крови, биопсию. Значение каждой из данных методик не однозначно. Пальпаторные и ультразвуковые методы исследования не всегда дают точную оценку состояния предстательной железы. ПСА является органоспецифичным, но не ракоспецифичным маркером и отличается достаточно низкой чувствительностью и специфичностью, особенно в пределах «серой шкалы». Однако другие авторы считают, что простатспецифический антиген является одним из самых достоверных маркеров опухолевой прогрессии рака предстательной железы. Безусловно, многие аспекты, касающиеся биопсии простаты, остаются не до конца ясными и порождают научные споры, объективных и четких ответов на которые пока нет. В данном литературном обзоре отражены мнения отечественных и зарубежных ученых на данную проблему. Морфологическая диагностика может быть трудной, и диагноз – не всегда бесспорным, если рак бывает ограниченным по распространению, поэтому для установления морфологического диагноза требуется определение комплекса разнообразных гистологических признаков опухоли и набора иммуногистохимических маркеров. Анализируя данные российских и зарубежных авторов в данном обзоре, были выделены самые значимые иммуногистохимические маркеры при раке предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лечебный патоморфоз, биопсия, иммуногистохимия

MORPHOLOGICAL STUDIES IN THE DIAGNOSIS OF PROSTATE CANCER

Maslyakova G.N., Voronina Y.S., Fomkin R.N.

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, e-mail: Lenchicves@mail.ru

Diagnosis of prostate cancer is one of the most important problems of modern oncology. Currently, the following methods are used for the diagnosis and assessment of therapeutic pathomorphism urologists: digital rectal examination, ultrasound scan, the level of PSA in the blood serum, biopsies. The value of each of these methods is not unique. Palpation and ultrasound methods do not always give an accurate assessment of the prostate gland. PSA is organospecific marker but not cancerspecific one and it has rather low sensitivity and specificity, especially in the «gray scale». However, other authors consider that the prostate specific antigen is one of the most reliable markers of tumor progression of prostate cancer. Certainly, many aspects of prostate biopsy, are not entirely clear, and they generate scientific debate, but there are no clear answers. This literature review reflects the different opinions of national and international scientists on the problem. Morphological diagnosis can be difficult, and the diagnosis – is not always certain, if the cancer is limited by diffusion. Therefore, it is necessary to create morphological criterion and a set of immunohistochemical markers to establish the morphological diagnosis. Analyzing the data of Russian and foreign authors in this review the most important immunohistochemical markers in prostate cancer were identified.

Keywords: prostate cancer, pathomorphosis medical, biopsy, immunohistochemistry

В настоящее время в распоряжении врача-уролога имеется множество диагностических методик, однако четко не определена роль каждой из них в диагностическом алгоритме обследования больного, как с подозрением, так и верифицированным раком предстательной железы (РПЖ) [3]. Оценка эффективности лечения больных РПЖ на сегодняшний день проводится с применением следующих диагностических процедур: пальцевого ректального исследования, ультразвукового сканирования, определения уровня ПСА в сыворотке крови, магнитно-резонансной томографии и повторной биопсии предстательной железы [13]. Однако пальпаторные и ультразвуковые методы исследования не всегда дают точную оценку состояния предстательной железы. У 64,6% больных РПЖ, не имевших пальпаторных и ультразвуковых изменений в железе, аде-

нокарцинома носила клинически локализованный, у 28,47% – местнораспространенный характер и в 6,93% – имела инвазию в семенные пузырьки [19]. Результаты другого проведенного исследования показали, что у 37,8% больных с подозрением на РПЖ патологических изменений, характерных для злокачественного процесса, по данным пальцевого ректального исследования, не выявлено. В последующем у 66,7% из них была верифицирована аденома предстательной железы, а у 26,7% диагностирован РПЖ [5,12].

В последнее время скрининговым методом диагностики РПЖ считается тест на простатспецифический антиген. ПСА – это гликопротеид, относящийся к классу сериновых протеиназ. При развитии РПЖ уровень ПСА в сыворотке начинает повышаться за счет структурных нарушений

в протоках простаты [15]. Однако ПСА является органоспецифичным, но не ракоспецифичным маркером и отличается достаточно низкой чувствительностью и специфичностью, особенно в пределах «серой шкалы». В частности причиной его повышения является также диффузная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), хронический и острый простатит, массаж железы, недавняя эякуляция, оперативное вмешательство [3]. На практике часто встречаются случаи сочетания РПЖ с крайне низким уровнем ПСА в крови и, наоборот, случаи доброкачественных гиперпластических процессов с достаточно высокими значениями этого показателя. Такая картина может наблюдаться при низко- и недифференцированных формах РПЖ, слабо продуцирующих ПСА [21]. Динамика уровня общего ПСА не может быть основным критерием в оценке ответа первичной опухоли на терапевтическое воздействие [10, 14]. Однако другие авторы считают, что простатспецифический антиген является одним из самых достоверных применяемых маркеров опухолевой прогрессии РПЖ [1, 3, 21].

В работе Глыбочко П.В., и соавт. [5] найдена корреляция между содержанием ПСА в периферической крови и рядом параметров микроскопического плана, такими, как степень дифференцировки опухолевых клеток, индекс Глисона. В некоторых работах указывается, что на фоне гормонального лечения рост ПСА свидетельствует о потере чувствительности опухоли к гормональному лечению и трансформации андрогензависимого РПЖ в андрогеннезависимый [13, 17].

Таким образом, вопрос об оценке эффективности лечения при помощи данного маркера остается открытым. В отношении повторных биопсий после проведенного лечения как способа контроля за его эффективностью единого мнения на сегодняшний день не существует. Так в своей работе Montironi R. и соавт. [32] сообщают о характерных изменениях в биоптатах предстательной железы после гормональной и лучевой терапии, но не рекомендуют повторную биопсию в качестве контроля за проведенным лечением в силу огромного разнообразия патоморфологических изменений и трудности их интерпретации. Соок J., Hammerer P. [25, 28] высказывают мнение, что при наблюдении за больными после лучевой и комбинированной терапии повторная биопсия предстательной железы не является необходимой [13]. Большинство исследователей считают, что биопсия предстательной железы остаётся основным методом подтверждения наличия местного рецидива РПЖ у пациентов с обнаружени-

ем повышения уровня ПСА после радикального лечения. Исследование биоптатов предстательной железы является одним из самых важных этапов диагностического поиска при заболеваниях простаты [4, 11, 12]. Морфометрия обладает самой высокой специфичностью (88%) и точностью (84%) в комплексной диагностике РПЖ. Она позволяет формировать группы риска, оценить степень дифференцировки опухолевых клеток и прогнозировать течение распространенного рака простаты [1]. Морфологическая диагностика может быть трудной, и диагноз – не всегда бесспорным, если рак бывает локализованным, так как для установления морфологического диагноза требуется определение комплекса разнообразных гистологических признаков опухоли, таких, как характер роста, ядерная атипия, отсутствие базальных клеток и наличие характерного экстрацеллюлярного материала в малигнизированных железах [26, 27].

Во многих работах указывается, что гистологическое исследование недостаточно для постановки достоверного диагноза, в таких случаях в диагностике помогает иммуногистохимическое исследование [7, 20]. На сегодняшний день оно является обязательной частью любых исследований, т.к. обеспечивает специфическую визуализацию локализации в тканях различных клеток, гормонов и их рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов клеток (сократительных и промежуточных филаментов) и даже отдельных генов, а также изучение секреторных и синтетических процессов. Однако и здесь остается большое количество вопросов. Общеизвестно, что развитие злокачественной опухоли – процесс мультифакторный, сопряженный с нарушением или перестройкой большей части внутриклеточных механизмов. В связи с этим составить представление о течении процесса лишь по одному маркеру практически невозможно. Приоритетной задачей в настоящее время является не разработка способов применения каждого маркера в отдельности, а создание набора из доступных маркеров, способного достаточно подробно дать характеристику опухоли [2].

Проанализировав данные литературы, были выделены основные иммуногистохимические маркеры, которые достоверно покажут степень лечебного патоморфоза при различных методах лечения РПЖ. Пролиферация является кардинальным признаком злокачественных опухолей. В то же время пролиферативные особенности карциномы предстательной железы изучены крайне недостаточно [22, 23, 31]. Единичные данные литературы по пролиферативной актив-

ности РПЖ разноречивы [22, 24, 25, 31]. Тарасова М.В. и соавт. [22] в своей работе приводят диапазон колебаний индекса Ki67 от 3 до 90% и более. Кадгеринины являются мембранными гликопротеидами и играют важную роль в кальцийзависимой межклеточной адгезии. Считается, что утрата межклеточных «мостиков» и связи с соседними эпителиальными клетками является одним из первых этапов развития опухоли. Снижение экспрессии Е-кадгерина нередко наблюдается при РПЖ и, как указывается в литературе, коррелирует с выживаемостью, клинической и морфологической стадией заболевания [33]. Однако М.А. Rubin [30] показал, что при метастатическом и гормонорезистентном раке экспрессия Е-кадгерина значительно повышена, а ее связь с экстрапростатическим ростом и инвазией семенных пузырьков статистически незначима. Предстательная железа – гормонально зависимый орган [6]. Как известно, андрогены и эстрогены обладают способностью стимулировать пролиферативные процессы в предстательной железе, однако, действуют они при этом на разные структуры [34, 17]. Уровень экспрессии эстрогенов весьма незначителен при развитии рака простаты и существенно увеличивается в случае метастазов в кости, лимфатических узлах и мозге [15]. Для контроля эффективности терапии РПЖ изучается уровень апоптоза [16]. Повреждения супрессорного опухолевого гена р53 выявляется в 38% при наличии метастазов и только в 5% при ранних стадиях процесса. Утеря функции этого гена, вероятно, связана с высоким метастатическим потенциалом опухоли и развитием гормональной резистентности [21]. В последнее время большое внимание приковано к изучению роли ангиогенеза в развитии и прогрессировании РПЖ. Плотность микрососудов, которая отражает развитие новых кровеносных сосудов, значительно больше в предстательной железе, пораженной раком, чем в здоровой. Степень опухолевой васкуляризации рассматривается как достоверный прогностический маркер и предсказывающий фактор опухолевой малигнизации вообще и тканей простаты в частности [15, 17, 21]. Клетки эпителия предстательной железы человека экспрессируют в умеренном количестве простатический специфический мембранный антиген (PSMA), ген которого расположен в 11-й хромосоме. В клетках других органов человека PSMA не синтезируется. При ДГПЖ не происходит увеличения синтеза PSMA, а в клетках РПЖ экспрессия PSMA резко усилена, особенно при распространенном и гормонорези-

стентном заболевании [8]. Были получены новые данные о молекулярной патологии опухолей предстательной железы, свидетельствующие о том, что в раковых клетках этого органа синтезируется специальный протеин ξ – метилацин – коэнзим А рацемаза (AMACR), представляющий собой пероксисомный и митохондриальный фермент. Это первый иммуногистохимический маркер злокачественной трансформации клеток простаты [18].

Безусловно, многие аспекты, касающиеся биопсии простаты, остаются не до конца ясными и порождают научные споры, объективных и четких ответов на которые пока нет [16].

Список литературы

1. Антонов А.Г. Комплексная диагностика, оценка эффективности лечения и прогнозирования лечения распространенного рака предстательной железы: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Хабаровск, 2009. – 52 с.
2. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров // Онкоурология. – 2006. – № 2. – С. 45–50.
3. Безруков Е.А. Выбор метода лечения при локализованном и местнораспространенном раке простаты: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 49 с.
4. Гладских О.П. Первичная культура аденокарциномы простаты: модель для изучения стромально-эпителиальных взаимодействий / О.П. Гладских, Т.И. Данилова, А.В. Кузнецова, Ю.Ю. Андреева, А.З. Винаров, А.А. Иванов, М.А. Пальцев // Архив патологии. – 2002. – Т. 64. – № 6. – С. 40–42 с.
5. Глыбочко П.В. Сравнительный анализ данных клинико-лабораторных и лучевых методов диагностики при раке предстательной железы с учетом гистоморфологической градации опухолей по шкале Глисона / П.В. Глыбочко, Т.Г. Хмара, В.М. Попков, Л.М. Чехонацкая, Г.Н. Маслякова, В.Н. Приезжева, А.Н. Понукалин // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 446–453.
6. Гундорова Л.В. Соотношение между экспрессией рецепторов к андрогенам и степенью дифференцировки при раке предстательной железы // Архив патологии. – 2002. – Т. 64. – № 4. – С. 41–43.
7. Ефремов Г.Д. Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы // Экспериментальная и клиническая урология. – 2011. – № 4. – С. 25–29.
8. Зезеров Е.Г. Простатический специфический мембранный антиген как новый высокоспецифический маркер рака предстательной железы // Клини. лабор. диагностика. – 1999. – № 9. – С. 19–20.
9. Карлов Р.А., Автандилов Г.Г. Морфофункциональная характеристика гиперплазии, дисплазии и карцином предстательной железы // Архив патологии. – 2000. – Т. 62. – № 1. – С. 16–21.
10. Карселадзе А.И., Рытин И.Э., Будунова И.В. Иммуногистохимическое исследование простатического специфического антигена в раке предстательной железы // Архив патологии. – 2004. – Т. 66. – № 2. – С. 3–6.
11. Ковылина М.В. Современные возможности гистоморфологической оценки биоптатов предстательной железы: актуальность проблемы // Consilium Medicum. – 2004. – Т. 6. – № 7. – С. 525–529.
12. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2010. – 42 с.

13. Лоран О.Б., Томкевич Б.А. Современные возможности лечения рака предстательной железы в стадии Т3N0M0 // Урология. – 2004. – № 6. – С. 49–53.

14. Павлов А.С. Гормональная, лучевая и комплексная терапия местно-распространенного рака предстательной железы / А.С. Павлов, О.Б. Лоран, Е.П. Симакина, Б.А. Томкевич, А.Г. Репина // Урология. – 2005. – № 4. – С. 24–26.

15. Пальцев М.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Молекулярные мишени в профилактике и лечении гиперплазии и рака предстательной железы. – М.: Изд-во Димитрейд График Групп, 2009. – 484 с.

16. Писарев В.Б., Голуб Б.В., Снигур Г.Л. Рак предстательной железы: исследование биопсийного материала: Методические рекомендации. – Волгоград, 2007. – 96 с.

17. Повелица Э.А., Суконко О.Г., Ролевич А.И. Молекулярно-биологические маркеры рака предстательной железы (обзор литературы). – Уро Bel. Uro Web. ru-сайт урологов Беларуси. <http://uroweb.ru/news/955.html> (дата обращения: 12 января, 2009.).

18. Пожариский К.М., Леенман Е.Е., Арзуманов А.А. Успехи в морфологической диагностике рака предстательной железы: α-метиллазин-коэнзим а рацемаз-новый маркер злокачественной трансформации клеток // Архив патологии. – 2005. – Т. 67. – № 5. – С. 15–19.

19. Ракул С.А. Рак предстательной железы: диагностика, результаты хирургического лечения и качество жизни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 2009. – 36 с.

20. Раскин Г.А. Эффективность иммуногистохимического исследования цитокератинов высокой молекулярной массы и p63 в трепатобиоптатах предстательной железы для установления диагноза аденокарциномы // Архив патологии. – 2009. – Т. 71. – № 6. – С. 48–49.

21. Сивков А.В., Алфимов А.Е., Имамов О.Э. Горонорезистентный рак предстательной железы: современные методы медикаментозной профилактики и лечения // Урология и нефрология. – 1999. – № 5. – С. 33–39.

22. Проллиферативные свойства и регуляторы фаз митотического цикла аденокарциномы предстательной железы / М.В. Тарасова, К.М. Пожариский, В.П. Тен, А.А. Арзуманов, А.Г. Кудайбергенова // Архив патологии. – 2009. – Т. 71. – № 6. – С. 20–23.

23. Франк Г.А. Морфология рака предстательной железы // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9. – № 2. – С. 65–70.

24. Comstock C.E.S. Impact of differential cyclin D1 expression and localisation in prostate cancer / C.E.S Comstock, M.P. Revelo, C.R. Buncher, C.R. Kuncher, K.E. Knudsen // Brt. J. Cancer. – 2007. – Vol. 96. – P. 970–979.

25. Coock J. In: XIV – th Eutopean association of urology. Congess // Stockholm. – 2002. – P. 569.

26. Epstein J. Prostate Biopsy Interpretation / J. Epstein, X. Yang // Philadelphia. – 2002.

27. Epstein J.I. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy/ J.I. Epstein // Mod. Patholog. – 2004. – Vol. 17. – P. 307–15.

28. Hammerer P. Prostatic biopsy after radiotherapy: when and how/ P. Hammerer, M. Graefen, J. Palisaar // Eur.Urol. – 2002. – suppl.1. – P. 83–88.

29. Herawi M. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion / M. Herawi, A.V. Parwani, J. Irie, J.I.Epstein // Am. J. Surg. Pathol. – 2005. – Vol. 29. – P. 874–880.

30. Rubin M.A. Ecadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology / M.A. Rubin, N.R. Mucci, J. Figurski, A. Fecko, K.J. Pienta, M.L. Day // Hum Pathol. – 2001. – Vol. 32, № 7. – P. 690–697.

31. Rubio J. Expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens / J. Rubio, D. Ramos, J.A. López-

Guerrero, I. Iborra, A. Collado, E. Solsona, S. Almenar, A. Llobart-Bosch // Eur. Urol. – 2005. – Vol. 48, № 5. – P. 745–751.

32. Montironi R. Pathological findings in the TRUS prostate biopsy – diagnostic, prognostic and therapeutic importance/ R. Montironi, R. Mazzucchelli, V. Scattoni // Eur.Uro. – 2002. – Т. 1. – P. 60–82.

33. Semaan M. Prognostic value of stromal immunolabelling by MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 in clinically localized prostate cancer/ M. Semaan, N. Jovenin, P. Birembaut, J. Menard, F. Staerman // Prog. Urol. – 2005. – Vol. 15, № 2. – P. 250–254.

34. Wang X. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of the prostate / X. Wang, T.D. Jones, S. Zhang, J.N. Eble, D.G. Bostwick, J. Qian, A. Lopez Beltran, R. Montironi, J.J. Harris, L. Cheng // Mod Pathol. – 2007. – Vol. 20. – P. 175–182.

References

1. Antonov A.G. abstract dis.Doctor of Medical Science, Khabarovsk, 2009, p. 52.

2. Alyaev Y.G., Bezrukov E.A., Shestiporov P.A., Onkurology, 2006, no. 2, pp. 45–50.

3. Bezrukov E.A. abstract dis.Doctor of Medical Science, M., 2008, p. 49.

4. Gladskich O.P., Danilova T.I., Kuznecova A.V., Andreeva Y.Y., Vinarov A.Z., Ivanov A.A., Palchev M.A., Archives of Pathology, 2002, no. 6, pp. 40–42.

5. Glybochko P.V., Khmara T.G., Popkov V.M., Chehonatskaya L.M., Maslyakova G.N., Priezzheva V.N., Ponukalin A.N., Saratov Journal of Medical Science, 2010, no. 2, pp. 446–453.

6. Gundorova L.V., Archives of Pathology, 2002, no. 4, pp. 41–43.

7. Efmremov G.D., Experimental and clinical urology, 2011, no. 4, pp. 25–29.

8. Zêzerov E.G., Clin. Labor. Diagnostics, 1999, no 9, pp. 19–20.

9. Carlow R.A., Avtandilov G.G., Archives of Pathology, 2000, no 1, pp. 16–21.

10. Karseladze A.I., Rytin I.E., Budunova I.V., Archive of Pathology, 2004, no 2, pp. 3–6.

11. Kovylyna M.V., Consilium Medicum, 2004, Vol 6, no. 7, pp. 525–529.

12. Krupin G.E., abstract dis.Doctor of Medical Science, M., 2010, p. 42.

13. Loran O.B., Tomkevich B.A., Urology, 2004, no. 6, pp. 49–53.

14. Pavlov A.S., Loran O.B., Simakina E.P., Tomkevich B.A., Repin A.G., Urology, 2005, no. 4, pp. 24–26.

15. Palcev M.A., Kiselev V.I., Muiyzhnek E.L. *Molekul'yarnyemishenivprofilaktikeilechenii giperplaziiirakapredctate-lnoyjelezy* (Molecular targets for prevention and treatment of hyperplasia and prostate cancer). Moscow, Izd Dimitreyd Chart Group, 2009. 484 p.

16. Pisarev V.B., Golub B.V., Snigur G.L. *Rakpredstatel'noyjelezyisledovaniebiopsiynogomateriala* (Prostate cancer: a study of biopsies). Volgograd, 2007. 96 p.

17. Povelitsa E.A., Sukonko O.G., Rolevich A.I., Uro Bel. Uro Web. ru-site Urology Belarus. <http://uroweb.ru/news/955.html> (accessed: 12 January 2009).

18. PozharisskyK.M., LeenmanE.E., ArzumanovA.A., Archives of Pathology, 2005, no. 5, pp. 15–19.

19. Rakul S.A., abstract dis.Doctor of Medical Science, Saint-Petersburg, 2009, p. 36.

20. Raskin G.A., Archives of Pathology, 2009, no. 6, pp. 48–49.

21. Sivkov A.V., Alfimov A.E., Imamov O.E., Urology and nefrologiya, 1999, no. 5, pp. 33–39.

22. Tarasova M.V, Pozharissky K.M., Teng V.P., Arzumanov A.A., Kudaibergenova A.G., Archives of Pathology, 2009, no. 6, pp. 20–23.
23. Frank G.A., Practical Oncology, 2008, no. 2, pp. 65–70.
24. Comstock C.E.S. Impact of differential cyclin D1 expression and localisation in prostate cancer / C.E.S Comstock, M.P. Revelo, C.R. Buncher, C.R. Kuncher, K.E. Knudsen // Brt. J. Cancer. 2007. Vol. 96. pp. 970979.
25. Coock J. In: XIV – th Eutopean association of urology. Congress // Stockholm. 2002. pp. 569.
26. Epstein J. Prostate Biopsy Interpretation / J. Epstein, X. Yang // Philadelphia. 2002.
27. Epstein J.I. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy/ J.I. Epstein // Mod. Patholog. 2004. Vol. 17. pp. 307–15.
28. Hammerer P. Prostatic biopsy after radiotherapy: when and how/ P. Hammerer, M. Graefen, J. Palisaar // Eur.Urol. 2002. suppl.1. pp. 83–88.
29. Herawi M. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion / M. Herawi, A.V. Parwani, J. Irie, J.I.Epstein // Am. J. Surg. Pathol. 2005. Vol. 29. pp. 874–880.
30. Rubin M.A. Ecadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology / M.A. Rubin, N.R. Mucci, J. Figurski, A. Fecko, K.J. Pienta, M.L. Day // Hum Pathol. 2001. Vol. 32, no. 7. pp. 690–697.
31. Rubio J. Expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens / J. Rubio, D. Ramos, J.A. López-Guerrero, I. Iborra, A. Collado, E. Solsona, S. Almenar, A. Llombart-Bosch // Eur. Urol. 2005. Vol. 48, no. 5. pp. 745–751.
32. Montironi R. Pathological findings in the TRUS prostate biopsy – diagnostic, prognostic and therapeutic impotance/ R. Montironi, R. Mazzucchelli, V. Scattoni // Eur.Uro. 2002. T. 1. pp. 60–82.
33. Semaan M. Prognostic value of stromal immunolabeling by MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 in clinically localized prostate cancer/ M. Semaan, N. Jovenin, P. Birembaut, J. Menard, F. Staerman // Prog. Urol. 2005. Vol. 15, no. 2. pp. 250–254.
34. Wang X. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of the prostate / X. Wang, T.D. Jones, S. Zhang, J.N. Eble, D.G. Bostwick, J. Qian, A. Lopez Beltran, R. Montironi, J.J. Harris, L. Cheng // Mod Pathol. 2007. Vol. 20. pp. 175–182.

Рецензенты:

Бугоркова С.А., д.м.н., зав. лабораторией патоморфологии отдела иммунологии Федерального казенного учреждения здравоохранения «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», г. Саратов;

Полозов А.Б., д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» Минздрава России, НИИ клинической и фундаментальной уро-нефрологии, старший научный сотрудник отдела реконструктивной уро-нефрологии, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 12.12.2012.