

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-27-32

УДК: 616.65-006.66-091.811-033.2:611-018.98:575.113

Для цитирования: *Безгодова Н.В., Вторушин С.В., Завьялова М.В.* Связь экспрессии белков ERG и PBOV1 с лимфогенным метастазированием и морфологическими характеристиками ацинарной аденокарциномы предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 27–32. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-27-32.

For citation: *Bezgodova N. V., Vtorushin S. V., Zavyalova M. V.* Relationship between the expression of ERG/PBOV1 proteins and lymph node metastasis and morphological characteristics of acinar adenocarcinoma of the prostate. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 27–32. DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-3-27-32.

СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ERG И PBOV1 С ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ И МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ АЦИНАРНОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.В. Безгодова¹, С.В. Вторушин^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск¹

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: natalia.bezgodova@mail¹

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2²

Аннотация

При исследовании рака предстательной железы (РПЖ) уделяется большое внимание изучению специфических молекулярных характеристик опухоли, одними из которых являются белки генов слияния. Установлено, что TMPRSS2-ERG – наиболее часто перестраиваемые гены слияния при РПЖ. Слияние между TMPRSS2 и генами семейства транскрипционных факторов ERG и ETV1, принимающими участие в процессах роста, дифференцировки, трансформации клеток, обнаруживается при раке предстательной железы. В процессе канцерогенеза возникает утрата промотора аллели TMPRSS2 с присоединением его к одной из аллелей ERG, в результате чего происходит гиперэкспрессия членов семейства транскрипции ETS в злокачественных клетках и прогрессирование опухоли. PBOV1 (prostate and breast cancer over-expressed) является онкогеном и способствует пролиферации опухолевых клеток путем ингибирования клеточного цикла и повышения уровня циклина D1. Показано, что экспрессия гена PBOV1 регулируется андрогенами через факторы транскрипции FOXA-1 и FOXA-2 и участвует в органогенезе у эмбриона, контролирует деление стволовых клеток у взрослых и играет роль в развитии некоторых видов злокачественных новообразований. **Цель исследования** – изучить экспрессионные характеристики белков ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы и оценить их взаимосвязь с морфологическими характеристиками и параметрами лимфогенного метастазирования. **Материал и методы.** Морфологическому исследованию подвергался операционный материал от 85 больных РПЖ T₁₋₃N₀₋₃M₀ стадии, получивших хирургическое лечение в объеме радикальной простатэктомии, в отделении урологии клиник СибГМУ с 2010 по 2013 г. Изготовление гистологических препаратов по стандартной методике. Оценивались гистологический тип опухоли по классификации ВОЗ (2016), дифференцировка опухоли по шкале Глисона, наличие фоновой патологии (фокусов ПИН). Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. В опухоли методом Histo-score оценивалась экспрессия ERG (Clone, EP 111), PBOV1 (Polyclonal). Оценку пролиферативной активности оценивали по уровню ядерного окрашивания Ki67 (Clone, SP6). Обработка данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0». **Результаты.** При изучении ERG и PBOV1 белков в ацинарной аденокарциноме было выявлено, что высокий уровень экспрессии данных маркеров сопряжен со степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона (сумма баллов выше 6) и с поражением метастазами регионарных лимфатических узлов. Степень выраженности воспалительной инфильтрации в опухоли не была сопряжена с частотой лимфогенной диссеминации. Однако нами было обнаружено, что наличие феномена ретракции стромы в ацинарных опухолевых структурах было сопряжено с большей частотой поражения регионарных лимфатических узлов. Уровень экспрессии PBOV1 в опухолевых клетках коррелирует с показателем пролиферативной активности и значимо сопряжен с инвазией опухоли в семенные пузырьки.

Заключение. Проведенное исследование показало взаимосвязь опухолевых белков ERG и PBOV1 с морфологическими характеристиками ацинарной аденокарциномы предстательной железы, а также с частотой лимфогенного метастазирования, что свидетельствует о прогностической значимости данных маркеров.

Ключевые слова: рак предстательной железы, ERG и PBOV1, лимфогенное метастазирование, прогноз.

«Золотым стандартом» в диагностике РПЖ является морфологическое исследование, включающее оценку опухолевой ткани по шкале Глисона. Степень дифференцировки опухоли тем ниже, чем выше сумма баллов в оцениваемых фрагментах ткани предстательной железы, что само по себе негативно характеризует злокачественный процесс. Кроме того, корреляция высоких баллов по Глисону >7 с высоким уровнем ПСА, экстракапсулярным распространением опухоли и инвазией в семенные пузырьки является показателями неблагоприятного прогноза, позволяющими оценивать риск прогрессии и биохимического рецидива при первично-локализованном РПЖ [1]. Однако не всегда морфологическое исследование фрагментов опухоли позволяет дать полную оценку злокачественному процессу и тем более предсказать дальнейшее его течение. Данное обстоятельство обусловлено гетерогенностью морфологического строения опухоли и субъективной оценкой степени дифференцировки. Таким образом, недостаточная информативность клинических и морфологических параметров требует изучения молекулярно-биологических факторов прогноза [2]. В настоящее время при исследовании рака предстательной железы уделяется большое внимание изучению специфических молекулярных паттернов опухоли, одними из которых являются гены слияния.

Установлено, что TMPRSS2-ERG – это наиболее часто перестраиваемые гены слияния при РПЖ [3]. TMPRSS2 является андроген-регулируемой трансмембранной сериновой протеазой II типа, экспрессирующейся в простате. Слияние между TMPRSS2 и генами семейства транскрипционных факторов ERG и ETV1, принимающих участие в процессах роста, дифференцировки, трансформации клеток, обнаруживается при раке предстательной железы [3]. Прогрессирование опухолевого процесса осуществляется путем утраты промотора аллели TMPRSS2, с присоединением его к одной из аллелей ERG, в результате чего происходит гиперэкспрессия членов семейства транскрипции ETS в злокачественных клетках и прогрессирование опухоли [4]. Показано, что данное слияние генов происходит у 42 % больных РПЖ и у 20 % пациентов с интраэпителиальной неоплазией и не наблюдается при доброкачественной гиперплазии. Имеющиеся немногочисленные данные свидетельствуют о связи TMPRSS2-ERG с развитием биохимического рецидива и наступлением летального исхода [5, 6].

RASSF1 – ген-супрессор опухоли, кодирует белки RASSF1A и RASSF1C [7, 8]. Показано, что

чем больше метилирование промотора данного гена, тем агрессивнее злокачественная опухоль. Обнаружено, что процесс метилирования данного гена значимо выше в карциномах с суммой баллов по шкале Глисона 7–10 в сравнении с более дифференцированными опухолями (4–6 баллов по шкале Глисона) [8]. Однако специфичность данного слияния является относительной, поскольку метилирование гена происходит и при доброкачественной гиперплазии железы. По данным литературы, в аденокарциноме это наблюдается в 75 %, при доброкачественной гиперплазии – лишь в 20 % наблюдений [9]. Ряд авторов указывает, что оценка наличия метилирования гена RASSF1 может быть использована в клинической практике при раннем выявлении рака предстательной железы и в оценке потенциального прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с РПЖ [8].

PBOV1 – prostate and breast cancer overexpressed 1. Впервые был описан G. An et al. [10], которые обнаружили его повышенную экспрессию при раке предстательной железы, карциномах молочной железы и мочевого пузыря. Указанный ген возник de novo из некодируемой части генома в процессе серий мутаций. В исследовании T. Pan et al. получены данные о повышенной экспрессии данного гена в клетках рака простаты и в его метастазах, в то время как в нормальной ткани железы и при доброкачественной гиперплазии простаты гиперэкспрессия не обнаруживалась. Доказано, что этот ген является онкогеном и способствует пролиферации опухолевых клеток путем ингибирования клеточного цикла и повышения уровня циклина D1 [11]. Показано, что экспрессия гена PBOV1 регулируется андрогенами через факторы транскрипции FOXA-1 и FOXA-2. Также возможна активация экспрессии гена через сигнальный путь «Hedgehog signaling», и уровень PBOV1 коррелирует с уровнем белка sonic hedgehog – протеин кодируется геном SHH и участвует в органогенезе у эмбриона, контролирует деление стволовых клеток у взрослых и играет роль в развитии некоторых видов рака [12]. Однако роль данного белка в отношении клинического прогноза заболевания остается недостаточно ясной.

Таким образом, исследование экспрессии белков генов слияния у больных РПЖ является крайне актуальным, поскольку данные молекулярно-биологические маркеры имеют не только диагностическую ценность благодаря их относительно высокой опухолевой специфичности, но и могут иметь связь с прогнозом заболевания.

Таблица 1

Показатели экспрессии ERG и PBOV1 в клетках ацинарной аденокарциномы предстательной железы в зависимости от степени дифференцировки по шкале Глисона

Исследуемый маркер	Степень дифференцировки рака предстательной железы по шкале Глисона		p
	Сумма баллов по Глисона до 7	Сумма баллов по Глисона 7–10	
ERG	51,2 ± 1,73	86,2 ± 2,3	0,006
PBOV1	60,3 ± 8,59	97,5 ± 8,7	0,007

Кроме того, данные, приведенные в литературе, неоднозначны и противоречивы, что требует глубокого анализа взаимосвязи экспрессионных характеристик данных маркеров с опухолевой прогрессией и степенью дифференцировки РПЖ по шкале Глисона.

Цель исследования – изучить экспрессионные характеристики белков ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы и оценить их взаимосвязь с морфологическими характеристиками и параметрами лимфогенного метастазирования.

Материал и методы

Морфологическому исследованию подвергался операционный материал от 85 больных раком предстательной железы стадии T₁₋₃N₀₋₃M₀, получивших хирургическое лечение в отделении урологии клиник СибГМУ с 2010 по 2013 г. Всем пациентам было выполнено оперативное вмешательство в объеме радикальной простатэктомии. Изготовление гистологических препаратов по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Исследование выполнялось с применением светового микроскопа «Carl Zeiss Axio Scope A1». Оценивались гистологический тип опухоли по классификации ВОЗ (2016), дифференцировка опухоли по шкале Глисона, наличие фоновой патологии (простатической интраэпителиальной неоплазии – PIN), в строме опухоли оценивалась степень выраженности воспалительной инфильтрации. Все удаленные лимфатические узлы изучались на предмет метастатического поражения. Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. В опухоли методом «Histo-score» оценивалась экспрессия ERG (Clone, EP 111), PBOV1 (Polyclonal). Оценку пролиферативной активности оценивали по уровню ядерного окрашивания Ki67 (Clone, SP6). Процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией изучаемых маркеров рассчитывался в 10 полях зрения на 1000 клеток при увеличении ×400. Обработка данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0». Применялись дисперсионный анализ и критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией к различиям при $p < 0,1$.

Результаты

В результате проведенного исследования было выявлено, что уровень экспрессии изучаемых мар-

керов (ERG и PBOV1) в опухолевой ткани значительно отличался в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы по шкале Глисона. Так, наибольшие уровни экспрессии данных белков обнаруживались при низкой степени дифференцировки опухоли по Глисона (табл. 1).

Ядерная экспрессия белка ERG наблюдалась только в клетках опухоли и фокусах PIN высокой степени и коррелировала со степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона, но не была связана с уровнем пролиферативной активности опухоли, оцененной по ядерному окрашиванию к Ki67 ($p=0,5$). Напротив, исследование в опухоли протеина PBOV1 показало, что уровень экспрессии данного белка в опухолевых клетках коррелирует с показателем высокой пролиферативной активности (уровень Ki67 более 37 %; $p=0,006$) и значительно сопряжен с инвазией опухоли в семенные пузырьки ($\chi^2=7,5$; $p=0,007$).

При морфологическом исследовании удаленных регионарных лимфатических узлов метастатическое поражение было выявлено у 30 пациентов (35 %). Частота лимфогенного метастазирования у данных пациентов была сопряжена с такими клинико-морфологическими прогностическими факторами, как степень дифференцировки опухоли по Глисона ($\chi^2=8,6$; $p=0,03$), и вовлечением семенных пузырьков в опухолевый процесс ($\chi^2=12,83$; $p=0,04$). Степень выраженности воспалительной инфильтрации в опухоли не была сопряжена с частотой лимфогенной диссеминации ($p=0,7$). Однако нами было обнаружено, что наличие феномена ретракции стромы в ацинарных опухолевых структурах было сопряжено с большей частотой поражения регионарных лимфатических узлов ($\chi^2=10,6$; $p=0,03$). Эти результаты согласуются с данными исследования, полученными при изучении частоты лимфогенных аденокарцином прямой кишки [13].

Исследование связи частоты лимфогенной диссеминации с изучаемыми маркерами показало, что метастатическое поражение лимфатических узлов сопряжено со степенью экспрессии в опухоли данных белков (табл. 2). Различий в частоте лимфогенного метастазирования в зависимости от интенсивности окрашивания указанных белков в опухолевых клетках рака предстательной железы не было выявлено.

Таблица 2

Зависимость лимфогенного метастазирования от процента экспрессии ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы

Лимфогенная распространенность РПЖ		Уровень экспрессии в опухолевых клетках	
		ERG	PBOV1
1	N ₀ (n=55)	58,4 ± 17,8 % p ₁₋₂ =0,005	66,2 ± 12,3 % p ₁₋₂ =0,007
2	N ₊ (n=30)	82,5 ± 3,7 %	97,5 ± 8,7 %

Заключение

В результате проведенного исследования были выявлены особенности экспрессии опухолевых белков ERG и PBOV1, являющихся продуктами генов слияния при раке предстательной железы, и обнаружена их взаимосвязь с таким вариантом опухолевой прогрессии, как лимфогенное метастазирование. Полученные в ходе исследования результаты показали, что степень экспрессии ERG и PBOV1 в опухолевых клетках связана со снижением дифференцировки опухоли. Об этом свидетельствует выявленная закономерность высокого уровня экспрессии изучаемых маркеров в низкодифференцированных карциномах предстательной железы (сумма баллов по Глисона в опухоли 7 и более). Увеличение процента экспрессии ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы по мере снижения степени дифференцировки опухоли, вероятно, связано с на-

рушением баланса сигнальных путей, ответственных за дифференцировку клеток и пролиферацию. Поскольку исследуемый маркер PBOV1 коррелировал с показателем высокой пролиферативной активности, высокий уровень позитивной экспрессии ERG и PBOV1 в ацинарной аденокарциноме предстательной железы сопряжен с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов. Подобные изменения могут говорить о том, что гиперэкспрессия данных маркеров может быть ассоциирована с прогрессией опухоли и неблагоприятным прогнозом.

Таким образом, результаты проведенного исследования отчетливо демонстрируют прогностическую значимость белков ERG и PBOV1 у больных раком предстательной железы и могут быть использованы для оценки прогноза заболевания при проведении морфологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihrlle R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (13): 2911–2917. doi: 10.1200/JCO.2005.03.018.
2. Вторушин С.В., Безгодова Н.В., Завьялова М.В. Молекулярно-биологические факторы прогноза при раке предстательной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2017; 16 (1): 82–90. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-82-90.
3. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.
4. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13 (1): 47–45. doi: 10.1038/pcan.2009.28.
5. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005; 310 (5748): 644–648. doi: 10.1126/science.1117679.
6. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Mucci L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene.* 2007; 26: 4569–4599. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.

7. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian Journal of Andrology.* 2013; 15: 333–339. doi: 10.1038/aja.2013.6.
8. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene.* 2002; 21: 6835–6840. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.
9. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Pookot D., Chen Z., Majid S., Enokida H., Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2541–2548. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.
10. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res.* 2000; 60 (24): 7014–7020.
11. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets Ther.* 2016; 9: 787–795. doi: 10.2147/OTT.S92682.
12. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.
13. Степанов И.В., Алтыбаев С.П., Рачковский К.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Афанасьев С.Г. Особенности лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия феномена ретракции в ткани опухоли при раке прямой кишки. *Поволжский онкологический вестник.* 2016. 5: 12–18.

Поступила 5.12.16
Принята в печать 20.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Безгодова Наталья Владимировна, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: natalia.bezgodova@mail. SPIN-код: 6986-7752.
Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории патологической

анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

RELATIONSHIP BETWEEN THE EXPRESSION OF ERG/ PBOV1 PROTEINS AND LYMPH NODE METASTASIS AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ACINAR ADENOCARCINOMA OF THE PROSTATE

N.V. Bezgodova¹, S.V. Vtorushin^{1,2}, M.V. Zavyalova^{1,2}

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia¹

5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia. E-mail: natalia.bezgodova@mail.ru¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia²

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia²

Abstract

When examining prostate cancer, a great attention is currently paid to the study of specific molecular characteristics of the tumor. It has been found that TMPRSS2-ERG is the most common fusion gene in prostate cancer. The fusion between TMPRSS2 and ERG/ ETV1 transcription factor genes participating in the processes of growth, differentiation and transformation of cells has been described in prostate cancer. During carcinogenesis, TMPRSS2 allele loses its promoter, and one of the ERG alleles gains that promoter leading to its overexpression in these tumor cells. Prostate and breast cancer overexpressed 1 (PBOV1) promotes proliferation of tumor cells by inhibiting the cell cycle and increasing the level of cyclin D1. It has been shown that the PBOV1 gene expression is regulated by androgens through FOXA-1 and FOXA-2 transcription factors and participates in the organogenesis in the embryo, as well as it controls the division of stem cells in adults, and plays a role in the development of certain types of malignant tumors. **The purpose of the study** was to analyze the expression of ERG and PBOV1 genes in acinar prostatic adenocarcinoma and evaluate their relationship with morphological characteristics and lymph node metastases. **Material and methods.** Surgical specimens from 85 patients with stage T₁₋₃N₀₋₃M₀ prostate cancer were morphologically studied using standard techniques. All patients underwent radical prostatectomy. Histological type of the tumor was evaluated according to the 2016 WHO classification of tumors, and the tumor grade was assessed using the Gleason scoring system. Immunohistochemical examination was performed according to the standard technique. The expression of ERG (Clone, EP 111) and PBOV1 (Polyclonal) was assessed using histological scoring system. Proliferative activity was analyzed using Ki67 nuclear staining (Clone, SP6). Data analysis was performed using Statistica 10.0. **Results.** The high expression level of ERG and PBOV1 proteins was associated with tumor grading (Gleason score > 6) and lymph node metastasis. Inflammatory cell infiltration of the tumor was not associated with the frequency of lymph node dissemination. However, the presence of stromal retraction in acinar tumors was found to be associated with more frequent involvement of regional lymph nodes. The level of PBOV1 expression in tumor cells correlated with proliferative activity and associated with tumor invasion into seminal vesicles. **Conclusion.** The study showed the relationship between ERG /PBOV1 proteins and morphological characteristics of acinar adenocarcinoma of the prostate as well as the frequency of lymph node metastasis, thus indicating prognostic significance of these markers.

Key words: prostate cancer, ERG и PBOV1, lymph node metastasis, prognosis.

REFERENCES

1. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihrl R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (13): 2911–2917. doi: 10.1200/JCO.2005.03.018.
2. Vtorushin S.V., Bezgodova N.V., Zavyalova M.V. Molecular and biological prognostic factors for prostate cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2017; 16 (1): 82–90. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-82-90. [in Russian]
3. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2008; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.
4. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner L., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010; 13 (1): 47–45. doi: 10.1038/pcan.2009.28.

5. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005; 310 (5748): 644–648. doi: 10.1126/science.1117679.

6. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Mucci L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007; 26: 4569–4599. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.

7. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian Journal of Andrology*. 2013; 15: 333–339. doi: 10.1038/aja.2013.6.

8. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene*. 2002; 21: 6835–6840. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.

9. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Pookot D., Chen Z., Majid S., Enokida H.,

Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin. Cancer Res*. 2007; 13: 2541–2548. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.

10. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res*. 2000; 60 (24): 7014–7020.

11. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets Ther*. 2016; 9: 787–795. doi: 10.2147/OTT.S92682.

12. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.

13. Stepanov I.V., Altybaev S.R., Rachkovsky K.V., Zavyalova M.V., Vtorushin S.V., Afanasyev S.G. Characteristics of lymph node metastasis depending on the phenomenon of tissue retraction in rectal cancer. *Oncology bulletin of the Volga region*. 2016; 5: 12–18. [in Russian]

Received 5.12.16
Accepted 20.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Bezgodova Natalia V., MD, postgraduate, Pathologic Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: natalia.bezgodova@mail.ru. SPIN-code: 6986-7752.

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Professor of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathologic Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). SPIN-code: 2442-4720.

Zavyalova Marina V., MD, DSc, Professor, Head of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology of Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (Tomsk, Russia). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests