

Л.А. Налєскіна,
Н.Ю. Лук'янова,
Т.В. Задворний,
Л.М. Кунська,
О.М. Мушій,
В.Ф. Чехун

Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
Київ, Україна

Ключові слова: рак перед-
міхурової залози, архітекто-
ніка колагенвмісної сполучної
тканини, строма пухлини,
метастази у кісткову
тканину.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.01.055>

СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ КОЛАГЕНВМІСНОЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ ЯК ПРЕДИКТОР МЕТАСТАТИЧНОЇ ПРОГРЕСІЇ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Мета: визначити на світлооптичному рівні роль фібрилярної організації колагенвмісного сполучнотканинного компоненту у метастатичній прогресії раку передміхурової залози (РПЗ). **Об'єкт і методи:** морфологічне дослідження базується на аналізі гістологічного матеріалу первинних пухлинних осередків 55 хворих на РПЗ без пухлинної прогресії у післяопераційному періоді та метастазами у кістки. Ступінь злоякісності новоутворень становив 6–9 балів за шкалою Глісона. Особливості архітектоніки колагенвмісної сполучної тканини у пухлинах визначали на підставі результатів забарвлення гістологічних препаратів за методом Ван-Гізона. **Результати:** встановлено, що у пухлинах хворих на РПЗ відбувається ремоделювання колагенвмісного стромального компоненту, розташованого як навколо залозистих структур (збільшення відсотку розтягнутих та вирівняних колагенових волокон у порівнянні з вигнутими), так і власне у самій стромі. Проявом чого є: збільшення загальної маси волокнистих структур, зростання ширини колагенових фібрил, їх компактизація щодо щільності розташування, виражені ознаки десмоплазії, вирівнювання та подовження. Зазначені особливості узгоджуються із ступенем злоякісності новоутворень за шкалою Глісона і асоціюються із перебігом пухлинного процесу у післяопераційний період, а саме — з виникненням метастазів. **Висновки:** десмопластично змінений колагенвмісний сполучнотканинний компонент РПЗ створює сприятливі умови для безперешкодної міграції та реалізації інвазивного потенціалу пухлинних клітин, зокрема для тих, які експресують білки ремоделювання кісткової тканини.

На сьогодні є загальновизнаним, що рак передміхурової залози (РПЗ) — це гетерогенне захворювання, яке тривалий час залишається в стані спокою, а при активізації пухлинного процесу характеризується несприятливим клінічним прогнозом. Виявити агресивну поведінку пухлини передміхурової залози за допомогою орієнтованих на залози сучасних гістопатологічних критеріїв дуже складно. Останні дані свідчать, що на прогресію РПЗ здатна впливати строма, зміни якої сприяють інвазивності та дають можливість прогнозувати післяопераційний перебіг захворювання, а також відповідь на лікування [1].

Основна увага зосереджена на визнанні важливості біологічних функцій пухлинного мікрооточення, де цінну інформацію містять не лише клітинні, але й структурні компоненти строми, зокрема, колагенові волокна [2]. Вже накопичено докази щодо ролі колагенів у ініціації пухлинного росту, прогресуванні, інвазії та метастатичній дисемінації злоякісних новоутворень. Крім того, показано, що із зростанням пухлини з'являється тенденція до зміни структурної організації спо-

лучнотканинних колагенових волокон, останнє може бути використано як релевантний маркер для діагностики [3–5]. Інші дослідники вважають, що колаген має високу прогностичну цінність у моніторингу перебігу пухлинного процесу і стратифікації за результатами [6].

Зараз чітко визначено, що колагени (як основний компонент позаклітинного матриксу в мікрооточенні пухлини) при надмірній експресії сприяють проліферації пухлинних клітин, їх адгезії, інвазії, ангіогенезу та розвитку метастазів [7]. Асоційований з пухлиною колаген може виконувати важливі імуномодуючі функції, впливаючи на прогресування раку та на ефективність імунотерапії. Встановлено, що висока щільність колагену у пухлинах часто корелює з несприятливим прогнозом [8].

Все більше дослідників підтверджують думку, що колаген перетворився з захисного бар'єру щодо розвитку новоутворення на фактор, який сприяє генералізації пухлинного процесу. Колагенові структури впливають на ремоделювання сполучної тканини, і це, в свою чергу, сприяє пух-

линний прогресії [9]. Деякі дослідники розглядають колаген як двосічний меч у розвитку пухлини, який може як пригнічувати її ріст, так і сприяти прогресуванню на різних стадіях пухлинного процесу [10].

Колагени, які є основним компонентом реактивної строми, систематично змінюються, у тому числі кількісно, і здатні відображати перебіг РПЗ. У той же час, такі зміни не завжди можна розпізнати через відсутність інструментів протеоміки щодо визначення структури колагену [11].

Для характеристики колагенових волокон, особливо при застосуванні сучасних методів вимірювання їх морфометричних та оптичних параметрів, використовують такі критерії як довжина, ширина, орієнтація, щільність, прямолінійність та вирівнювання [12].

Останніми роками поширюється методичний підхід щодо визначення у хворих на рак прогнозу за архітектонікою колагенових структур, які оточують паренхіматозні епітеліальні структури пухлин різного генезу. Метод заснований на оцінці 3 візуальних пухлино-асоційованих колагенових ознак (TACS1-3): вигнутість, розтягнення, вирівнювання [13]. Нещодавно кількість таких критеріїв при застосуванні спеціальних методів дослідження зросла до 8 (TACS1-8), що, на думку дослідників, краще відображає передбачення ефективності лікування [14].

Виходячи із зазначеного, мета проведеного морфологічного дослідження полягала у визначенні на світлооптичному рівні ролі фібрилярної організації колагенвмісного сполучнотканинного компоненту у метастатичній прогресії РПЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Робота є порівняльним дослідженням і базується на аналізі первинного післяопераційного гістологічного матеріалу новоутворень 55 хворих на РПЗ стадій II-IV, що проходили лікування протягом 2015–2021 рр. в Національному інституті раку МОЗ України. Середній вік пацієнтів становив $62,8 \pm 6,2$ роки з індивідуальними коливаннями від 50 до 77 років. До оперативного втручання хіміотерапію, променеву терапію або андрогенну депривацію хворим не проводили. Усі пацієнти дали поінформовану згоду щодо використання біологічного матеріалу у наукових цілях. У залучених до дослідження пацієнтів клінічний діагноз РПЗ був встановлений на підставі підвищення рівня простатспецифічного антигену (PSA) у крові, результатів трансректального УЗД та даних КТ щодо розповсюдженості пухлинного процесу. Показання клінічного обстеження хворих були доповнені даними морфологічного визначення гістологічної форми та ступеня злоякісності новоутворення за класичною шкалою Глісона (1966 р.) [15], які проводили на гістологічних препаратах

товщиною 5 мкм після застосування алгоритму загальновідомої класичної техніки обробки гістологічного матеріалу. Слід зазначити, що при визначенні ступеня злоякісності РПЗ за шкалою Глісона враховували уточнення та доповнення згідно пропозицій Міжнародного товариства урологічних патологів (2014 р.), прийнятих в останній редакції ВООЗ у 2016 р. з рекомендаціями доцільності оцінювати ступінь злоякісності за прогностичними групами (grade groups) від 1 до 5 [16]. Це пов'язане з тим, що при вищих сумарних балах диференціювання пухлин, зокрема 7 балів, прогноз більш несприятливий у групі 4+3 бали (3 клас), ніж 3+4 бали (2 клас). Морфологічною аргументацією вірогідності цього факту є наявність у новоутвореннях великої кількості низькодиференційованих, недостатньо сформованих залоз (деформованих, злитих, без просвітів). Аналогічно слід оцінювати суму 9 балів за шкалою Глісона, оскільки група 5+4 бали (5 клас) асоціюється з більш несприятливим прогнозом порівняно з групою 4+5 балів через наявність крибріформних структур з інтралюмінальними некрозами [17]. При будь-якій сумі балів за шкалою Глісона, до якої входить компонент 5 балів, доцільно вказувати його відсоток як суттєвий фактор більш негативного прогнозу, навіть при фокальному виявленні 1–2%, порівняно з повною відсутністю. Визначення архітектоніки колагенвмісної сполучної тканини у новоутвореннях проводилось на паралельних препаратах, забарвлених за методом Ван-Гісона з використанням барвників “Van Gieson Trichrome ACC. Weigert” (DiaPath, Італія), згідно рекомендацій виробника.

За морфологічною картиною більшість пухлин хворих на РПЗ містили ознаки ацинарної аденокарциноми (псевдогіперпластичної та мікроацинарної), а також протокового раку з кістозно-папілярними та солідними структурами (гістологічна класифікація РПЗ ВООЗ, 2016 р.).

Порівняльні особливості архітектоніки колагенвмісної сполучної тканини проаналізовано у пухлинах 6 груп хворих, сформованих на підставі оцінки віддалених результатів спостереження (3–5 років), і з урахуванням ступеня злоякісності новоутворень в операційному матеріалі за шкалою Глісона: група 1 — без метастазів у кістки (сума балів за шкалою Глісона 8–9); група 2 — метастази у кістки (сума балів за шкалою Глісона 8–9); група 3 — без метастазів у кістки (сума балів за шкалою Глісона 7); група 4 — метастази у кістки (сума балів за шкалою Глісона 7); група 5 — без метастазів у кістки (сума балів за шкалою Глісона 6); група 6 — метастази у регіонарні лімфатичні вузли.

Крім того, було проведено порівняльний аналіз особливостей структурної організації колагенвмісної сполучної тканини у пухлинах хворих на РПЗ та у пацієнтів з доброякісними новоутвореннями

передміхурової залози — нодозною гіперплазією (ДГПЗ).

При аналізі гістологічних препаратів (забарвлення за Ван-Гізоном) зосереджувались на характеристиці колагеновмісних волокнистих структур, які оточують паренхіматозні епітеліальні структури пухлин (вигнуті, розтягнуті, вирівняні), а також на особливостях архітекtonіки сполучної тканини, що становить основний стромальний остов новоутворення. Методика підрахунку кількості колагеновмісних сполучнотканинних волокон, які оточують паренхіматозні структури у пухлинах хворих на РПЗ, полягала у визначенні загальної кількості залозистих структур з різною архітекtonікою оточуючих їх волокон у 100 полях зору мікроскопу МРІ-1 (Польща) при збільшенні $\times 200$ з подальшим розрахунком відсотку певної за архітекtonікою волокнистої структури до загальної кількості підрахованих. Для зручності сприйняття отримані результати округлювали. Статистичну обробку цифрових даних проведено із використанням t-критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз колагенових волокон на гістологічному матеріалі РПЗ хворих, у яких в післяопераційному періоді не було визначено метастазів, тобто ріст пухлини носив локальний характер, але ступінь злоякісності за шкалою Глісона становив 8–9 балів (1 група), дозволив візуалізувати наступну організацію цих структур. Колагенові волокна, що оточують різні за розміром ацинарні структури досліджених пухлин, при світлооптичній мікроскопії лише в окремих випадках можна було розцінити у невеликих ацинусах як вигнуті (у 15,0%), а у більшості пухлин, особливо з кістозно-папілярним компонентом — розтягнуті (у 35,0%) та вирівняні (у 50,0%) (табл. 1, рис. 1). Забарвлення волокон навколо паренхіматозних структур досить інтенсивне. За товщиною такі волокна у сосочкових утвореннях папілярного компоненту пухлин

досить тонкі, тоді як товстіші й щільніші спостерігаються у ділянках з ацинарним ростом.

На гістологічному матеріалі РПЗ при використанні лазерної технології було показано зміну архітекtonіки колагенових волокон навколо ацинусів паренхіми; при аналізі орієнтації колагенових волокон відзначено, що вони виявились більш вирівняними при вищих ступенях злоякісності і корелювали з прогностичними групами, до складу яких входять 4 та 5 балів за шкалою Глісона [18].

Дослідження архітекtonіки прилеглої та оточуючої паренхіматозний компонент строми пухлин хворих на РПЗ із ступенем злоякісності 8–9 балів за шкалою Глісона без метастазів у кістки показало, що загалом вона масивна з різною щільністю розташування колагенових волокон. В одних пухлинах строма більш-, в інших — менш грубо-волокниста, колагенові фібрили вирівняні, подовжені, розташовані доволі компактно із зростанням їх ширини, характеризуються десмоплазією. Встановлено, що десмоплазія є проявом реакції сполучної тканини на розвиток епітеліальної пухлини та характеризується фіброзом із підвищенням її жорсткості, яка пов'язана із щільною продукцією та відкладанням молекул позапухлинного матриксу, а саме колагену I типу [19]. За даними ряду авторів колаген I типу розцінюється як один із важливих факторів мікрооточення пухлини, який регулює проліферацію, міграцію, інвазію та виживання клітин, і, таким чином, відіграє ключову роль у пухлинній прогресії, зокрема метастазуванні [20, 21].

В інших новоутвореннях поряд з описаними вище ділянками зустрічається більш пухка сполучна тканина із судинним компонентом. Іноді спостерігається утворення переплетінь між широкими фібрилярними структурами (рис. 2)

Слід зазначити, що у деяких пухлинах поміж волокнистих колагеновмісних структур спостерігаються різної величини солідні скупчення пухлинних клітин, які розташовані за межами залозистих

Таблиця 1

Характеристика архітекtonіки колагенових фібрил, що оточують епітеліальні структури паренхіматозного компоненту РПЗ у хворих з різним ступенем пухлинної прогресії та злоякісності новоутворень за шкалою Глісона

Групи хворих на РПЗ			Співвідношення архітекtonіки колагенових фібрил у новоутвореннях, (%)		
№	наявність метастазів	сума балів за шкалою Глісона	вигнуті	розтягнуті	вирівняні
1	Без Mts у кістки	8–9	10÷20 (15,0±3,5)	30÷50 (35,0±4,2)	45÷55 (50,0±3,8)**
2	Mts у кістки	8–9	2÷10 (5,0±1,1)	20÷40 (30,0±2,9)	50÷80 (65,0±1,8)*
3	Без Mts у кістки	7	5÷25 (15,0±2,6)	30÷60 (45,0±1,7)	25÷55 (40,0±4,1)
4	Mts у кістки	7	—	24÷55 (40,0±2,7)	32÷68 (55,0±2,8)
5	Без Mts у кістки	6	10÷30 (20,0±2,5)	35÷65 (50,0±3,2)	10÷50 (30,0±3,3)
6	Mts у лімфатичні вузли	8–9	—	50÷60 (55,0±2,7)	40÷50 (45,0±3,5)

Примітки: * $p < 0,05$ — щодо збільшення вирівняних колагенових фібрил порівняно з такими у групах 1, 3, 5; ** $p < 0,05$ — достовірно збільшено для вирівняних колагенових фібрил порівняно з розтягнутими і вигнутими у групах 1, 2, 4.

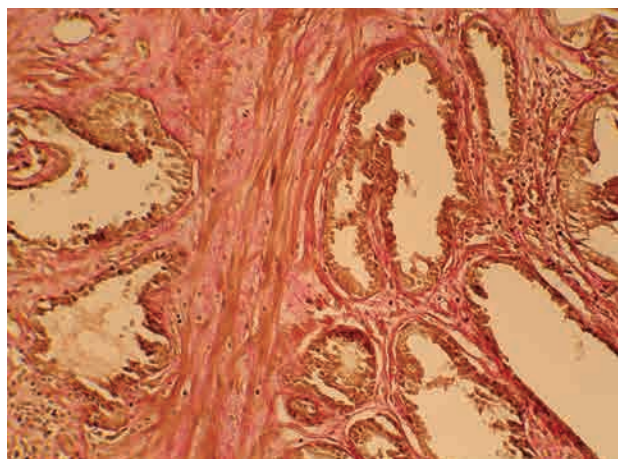


Рис. 1. Розтягнені та вирівняні колагенові волокна навколо епітеліальних структур РПЗ, сума балів 9 за шкалою Глісона. Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. $\times 400$

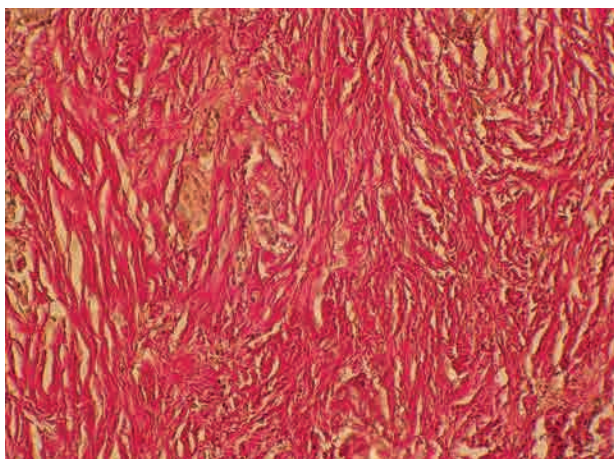


Рис. 2. Колагенвмісна строма, що оточує паренхіматозний компонент, з ознаками потовщення фібрил та їх переплетіння. Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. $\times 200$

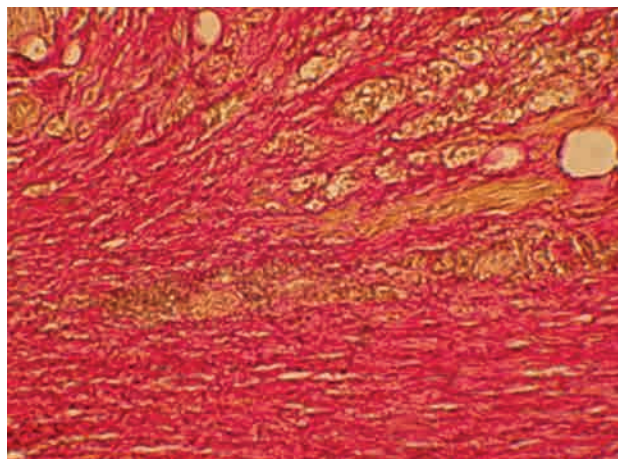


Рис. 3. Колагенвмісна сполучна тканина з ознаками розгалуження волокнистих структур та розташування між них пухлинних осередків (верхня частина рисунку). Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. $\times 200$

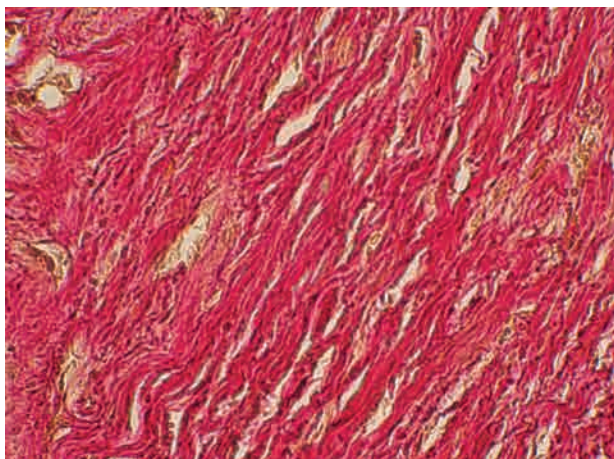


Рис. 4. Подовження та вирівнювання колагенвмісних волокон у оточуючій пухлині, сума балів за шкалою Глісона 8. Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. $\times 200$

структур, а також їх десимінація при менш щільному розташуванні фібрил, що є проявом інвазивного розповсюдження і міграції у стромальному компоненті новоутворень (рис. 3).

При упорядкованому розташуванні колагенових волокон має місце їх вирівнювання та тенденція до подовження (рис. 4). Про те, що вирівнювання колагену є характерною особливістю позаклітинного матриксу у пухлинах, свідчать також результати експериментальних досліджень *in vitro*, визначені за допомогою 3D моделей [22].

Отже, проведений аналіз показав, що у хворих на РПЗ без метастазів у кістки топологія колагенових структур як безпосередньо навколо епітеліальних осередків паренхіми пухлини, так і оточуючої колагенвмісної строми, обумовлює інвазію пухлинних клітин і, не виключено також, виникнення метастазів у кістковій тканині, тоб-

то потенційно може розцінюватись як значимий фактор прогнозу.

Свідченням цього є результати дослідження пухлинної тканини хворих на РПЗ групи 2, у яких вже розвинулись метастази у кістки при наявності аналогічного ступеня злоякісності новоутворень за шкалою Глісона — 8–9 балів. Виявлено, що лише 5,0% колагенових фібрил, які оточують ацинарні структури паренхіматозного компоненту пухлин, мали звивистий чи вигнутий вигляд і зазвичай спостерігались у новоутвореннях із сумою балів за шкалою Глісона 4+5. Як у пухлинах з наявністю ацинарних, так і кістозно-папілярних та крибріформних структур колагенвмісній сполучнотканинні волокна були розтягнутими (30,0%), а у більшій кількості — вирівняними (65,0%), особливо при сумі балів за шкалою Глісона 5+4 (табл. 1, рис. 5).

Оточуюча строма характеризувалась більш вираженими ознаками десмоплазії: компактизацією розташування колагенових волокон, дещо зростанням їх ширини, вирівнюванням, подовженням, збільшенням загальної площі колагенвмісної сполучної тканини.

Підтвердженням зазначеного є дані літератури, що сполучнотканинне ремоделювання у пухлинах характеризується реструктуризацією колагенових волокон і перебудовою як в стромальній, так і пухлинній зонах. На прикладі когорти пацієнтів із тричі негативним раком молочної залози показано, що серед численних параметрів, за якими визначають прогноз захворювання, щільність колагенових волокон та їх довжина мають значущу прогностичну цінність для виживання без рецидиву та загальної виживаності [23]. Наші результати узгоджуються із даними літератури, в яких з використанням методу багатофотонної мікроскопії засвідчено, що розвиток рецидиву захворювання асоціюється із високим вмістом колагену та шириною колагенових волокон [1].

Менш виражені ознаки ремоделювання колагенвмісної сполучної тканини відмічені у 3-й групі хворих на РПЗ без ознак метастазів із ступенем злоякісності новоутворень за шкалою Глісона 7 балів. У пухлинах спостерігались ділянки з множинними тубулярними структурами із різною величиною залоз, трабекулярною архітектонікою, а також з цистаденопапілярними структурами, іноді з наявністю крібриформного росту. Колагенові фібрили паренхіматозного компонента мали вигнуту форму (15,0%), були розтягнутими (45,0%) або вирівняними (40,0%) — (див. *табл. 1, рис. 6*).

При наявності метастазів РПЗ у кістки та ступенем злоякісності пухлин 7 (4+3) балів за шкалою Глісона (група 4) вигнуті структури не визначались, кількість розтягнутих у середньому становила 40,0%, число вирівняних колагенвмісних волокон було суттєво більшим — 55,0% ($p < 0,05$) (див. *табл. 1*). Колагенвмісна строма, яка оточує паренхіматозний компонент новоутворень, була масивною з перевагою в одних новоутвореннях пухкої, в інших щільної сполучної тканини з ознаками десмоплазії, а також із різним рівнем вирівнювання, шириною волокон та їх приляганням між собою.

У пухлинах із ступенем злоякісності за шкалою Глісона 6 балів і відсутністю метастатичної прогресії (5 група) колагенвмісна строма, на фоні якої визначались епітеліальні структури, характеризувалась наявністю досить щільно розташованих колагенових волокон, які перетинались у різних напрямках, або утворювали пухкі перисті структури. Колагенові фібрили паренхіматозного компонента у 10–30% були розцінені як вигнуті, у 35–65% — як розтягнуті та у 10–50% — як вирівняні (*табл. 1, рис. 7*).

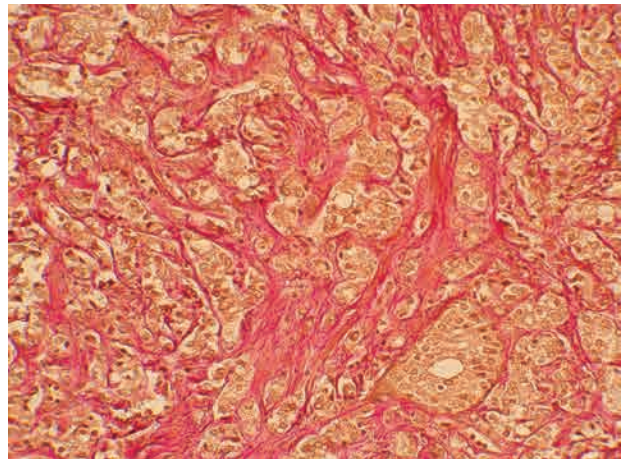


Рис. 5. Розтягнуті та вирівняні колагенові фібрили навколо ацинарних структур РПЗ, сума балів за шкалою Глісона 9. Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. $\times 200$

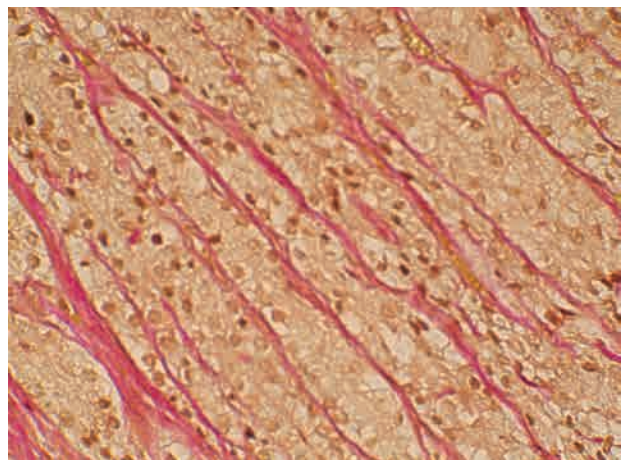


Рис. 6. Трабекулярні структури РПЗ розмежовані між собою вирівняними та подовженими колагеновими волокнами. Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. $\times 200$

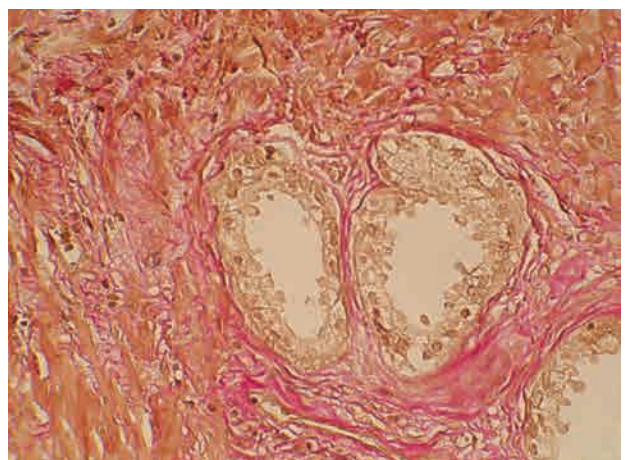


Рис. 7. Вигнуті колагенові волокна навколо залозистих структур у РПЗ, за шкалою Глісона 6 балів. Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. $\times 400$

Слід зазначити, що у хворих на РПЗ з метастазами у кістки і високим ступенем злоякісності новоутворень (7–9 балів за шкалою Глісона) спостерігався більш виражений, ніж у пухлинах пацієнтів без метастазів, перерозподіл колагенвмісних фібрил, які оточують паренхіматозні структури, із зменшенням вигнутих і розтягнутих та збільшенням вирівняних (див. *табл. 1*).

При наявності у хворих на РПЗ метастазів у лімфатичні вузли (група 6) із ступенем злоякісності пухлин 8–9 балів за шкалою Глісона визначали лише розтягнуті (55,0%) та вирівняні (45,0%) колагенові фібрили (див. *табл. 1*). Порівняння співвідношення колагенвмісних волокон у новоутвореннях цієї групи пацієнтів засвідчило більший відсоток вирівняних структур, ніж у пухлинах хворих без метастатичної прогресії у кістки та ступенем злоякісності 6 балів за шкалою Глісона.

На противагу пухлинам із злоякісним фенотипом у новоутвореннях передміхурової залози з ознаками доброякісної гіперплазії і наявністю кістозно-папілярних структур колагенові фібрили навколо паренхіматозних епітеліальних утворень були інтенсивно забарвленими за Ван Гізоном, тонковолокнистими, головним чином звивисто-розтягнутими, і лише в одному спостереженні визначали більш звивисто-вирівняні (30%). ДГПЗ відрізнялись за прилеглою до паренхіматозного компоненту строною від такої у РПЗ. Зокрема, колагенвмісний стромальний компонент ДГПЗ характеризувався розволокненням, вільним розташуванням тонких колагенових фібрил відносно одна до одної, а також тим, що у безпосередній близькості до паренхіматозного компоненту ДГПЗ вони були як продовження волокон, які оточують залозисто-кістозно-папілярні структури (*рис. 8*).

Нещодавні дослідження також свідчать, що специфічні схеми організації колагенових волокон відрізняються в доброякісній та злоякісній тканині; при злоякісному процесі вони пов'язані

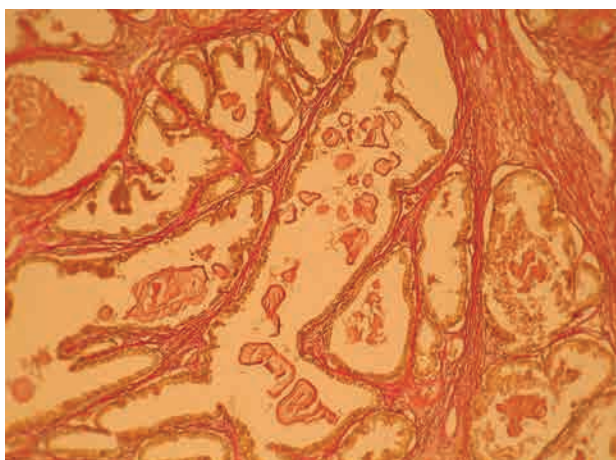


Рис. 8. Тонковолокнисті колагенові фібрили у ДГПЗ з кістозно-папілярним характером росту. Забарвлення за Ван-Гізоном. 36. ×400

із стадією захворювання, прогнозом, реакцією на лікування та іншими клінічними характеристиками [24].

Отже, на світлооптичному рівні у пухлинах хворих на РПЗ визначено прояви ремоделювання колагенвмісної складової стромального компоненту, розташованого як навколо залозистих структур (ацинарних, протокових) та у кістозно-папілярних, так і власне у самій стромі, проявом чого є: збільшення загальної маси волокнистих структур, зростання ширини колагенових фібрил, їх компактизація щодо щільності розташування, вирівнювання та подовження. Зазначені особливості узгоджуються із ступенем злоякісності новоутворень за шкалою Глісона і асоціюються із перебігом пухлинного процесу після оперативного видалення первинного осередку, а саме — виникненням метастазів. Загалом, отримані дані підтверджують, що десмопластично змінений колагенвмісний сполучнотканинний компонент РПЗ сприяє безперешкодній міграції та реалізації інвазивного потенціалу пухлинних клітин, зокрема тих, які експресують білки ремоделювання кісткової тканини.

ВИСНОВКИ

1. Результати досліджень дають підставу вважати, що колаген у колагенвмісних структурах сполучної тканини пухлин хворих на РПЗ є однією з ланок у ланцюгу ремоделювання їх мікрооточення у напрямку пухлинної прогресії.

2. Наслідком ремоделювання колагенвмісної сполучної тканини навколо епітеліальних пухлинних структур з агресивним РПЗ (сума балів 8–9 за шкалою Глісона) є збільшення відсотку розтягнутих та вирівняних колагенових структур порівняно з вигнутими; для прилеглої та оточуючої строми характерне збільшення загальної площі колагенвмісних волокон, виражені ознаки десмоплазії, компактизація їх розташування, зростання ширини, вирівнювання, подовження.

3. Враховуючи отримані дані, можна вважати, що при прогнозуванні клінічного перебігу пухлинного процесу за морфологічними характеристиками у хворих на РПЗ, поряд із показниками злоякісного потенціалу паренхіматозного компоненту необхідно враховувати стан сполучної тканини як у межах пухлини, так і її оточенні, оскільки в процесі росту новоутворення в ній відбувається ремоделювання колагенвмісних структур.

Авторський колектив висловлює подяку завідувачу Науково-дослідного відділення пластичної та реконструктивної онкоурології Національного Інституту раку, докт. мед. наук, професору, член-кореспонденту НАМН України Стаховському Е.О. та ст.н.с. відділення, канд. мед. наук. Вітруку Ю.В. за консультативну допомогу в аналізі клінічних даних.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Pavlova IP, Nair SS, Lunden D, et al. Multiphoton microscopy for identifying collagen signatures associated with biochemical recurrence in prostate cancer patients. *J Pers Med* 2021; **11** (11): 1061. <https://doi.org/10.3390/jpm11111061>.
2. Zundera SM, Gelderblom H, Tollenaar RA, Mesker WE. The significance of stromal collagen organization in cancer tissue: An in-depth discussion of literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; **151**: 102907 <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102907>.
3. Necula L, Matei L, Dragu D, et al. Collagen family as promising biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Int J Mol Sci* 2022; **23**: 12415. <https://doi.org/10.3390/ijms232012415>.
4. Guillaumin J-B, Djerroudi L, Aubry J-F, et al. Proof of concept of 3-D backscatter tensor imaging tomography for non-invasive assessment of human breast cancer collagen organization. *Ultrasound Med Biol* 2022; **48** (9): 1867–78.
5. Xi G, Qiu L, Xu S, et al. Computer-assisted quantification of tumor-associated collagen signatures to improve the prognosis prediction of breast cancer. *BMC Med* 2021; **19** (1): 273. doi: 10.1186/s12916-021-02146-7.
6. Angel PA, Zambrzycki SC. Predictive value of collagen in cancer. *Adv Cancer Res* 2022; **154**: 15–45. doi: 10.1016/bs.acr.2022.02.004.
7. Zhang J, Liu J, Zhang H, et al. The role of network-forming collagens in cancer progression. *Int J Cancer* 2022; **151** (15): 833–42. <https://doi.org/10.1002/ijc.34004>.
8. Rømer AM, Thorseth ML, Hargbøl D. Immune modulatory properties of collagen in cancer. *Front Immunol* 2021; **12**: 791453. doi: 10.3389/fimmu.2021.791453.
9. Song K, Yu Z, Zu X, et al. Collagen remodeling along cancer progression providing a novel opportunity for cancer diagnosis and treatment. *Int J Mol Sci* 2022; **23** (18): 10509. <https://doi.org/10.3390/ijms231810509>.
10. Fang M, Yuan J, Peng Ch, Li Yu. Collagen as a double-edged sword in tumor progression. *Tumor Biol* 2014; **35** (4): 2871–82. doi: 10.1007/s13277-013-1511-7.
11. Angel PM, Spruill L, Jefferson M, et al. Zonal regulation of collagen-type proteins and posttranslational modifications in prostatic benign and cancer tissues by imaging mass spectrometry. *The prostate* 2020; **80** (13): 1071–86. <https://doi.org/10.1002/pros.24031>.
12. Bodelon C, Mullooly M, Pfeiffer RM, et al. Mammary collagen architecture and its association with mammographic density and lesion severity among women undergoing image-guided breast biopsy. *Breast Cancer Res* 2021; **23**: 105. doi: 10.1186/s13058-021-01482-z.
13. Provenzano PP, Eliceiri KW, Campbell JM, et al. Collagen reorganization at the tumor-stromal interface facilitates local invasion. *BMC Med* 2006; **4** (1): 38. doi: 10.1186/1741-7015-4-38.
14. Xi G, Guo W, Kang D, et al. Large-scale tumor-associated collagen signatures identify high-risk breast cancer patients. *Theranostics* 2021; **11** (7): 3229–43. doi: 10.7150/thno.55921.
15. Gleason DF, Mellinger GT. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966; **50** (3): 125–8.
16. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016; **40** (2): 244–52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530.
17. Shah RB. Current perspectives on the Gleason grading of prostate cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2009; **133** (11): 1810–6. doi: 10.5858/133.11.1810.
18. Garcia AM, Magalhaes FL, Soares JS, et al. Second harmonic generation imaging of the collagen architecture in prostate cancer tissue. *Biomed Phys Eng* 2018; **4** (2): 025026. doi: 10.1088/2057-1976/aaa379.
19. Yavuz BG, Pestana RC, Abugabal YI, et al. Origin and role of hepatic myofibroblasts in hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2020; **11**: 1186–201. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27532>.
20. Badaoui M, Mimsy-Julienne C, Saby Ch, et al. Collagen type 1 promotes survival of human breast cancer cells by overexpressing Kv10.1 potassium and Orail calcium channels through DDR1-dependent pathway. *Oncotarget* 2018; **9** (37): 24653–71. doi: 10.18632/oncotarget.19065.
21. Zainab H, Sultana A, Shaimaa. Stromal desmoplasia as a possible prognostic indicator in different grades of oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2019; **23** (3): 338–43. doi: 10.4103/jomfp.JOMFP_136_19.
22. Taufalele PV, Vanderburgh JA, Muñoz A, et al. Fiber alignment drives changes in architectural and mechanical features in collagen matrices. *PLOS* 2019; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216537>.
23. Gole L, Yeong J, Lim JChT, Ong KH, et al. Quantitative stain-free imaging and digital profiling of collagen structure reveal diverse survival of triple negative breast cancer patients. *Breast Cancer Research* 2020; **22** (1): 42. doi: 10.1186/s13058-020-01282-x.
24. Ouellette JN, Drifka CR, Pointer KB, et al. Navigating the collagen jungle: the biomedical potential of fiber organization in cancer. *Bioengineering (Basel)* 2021; **8** (2): 17. doi: 10.3390/bioengineering8020017.

STRUCTURAL ORGANIZATION OF COLLAGEN-CONTAINING CONNECTIVE TISSUE AS A PREDICTOR OF METASTATIC PROGRESSION OF PROSTATE CANCER

L.A. Naleskina, N.Y. Lukianova, T.V. Zadvornyi,
L.M. Kunska, O.M. Mushii, V.F. Chekhun

R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine,
Kyiv, Ukraine

Summary. Aim: to determine at the optical level the role of the fibrillar organization of the collagen-containing connective tissue component of the primary tumor focus in prostate cancer (PCa) progression. **Objects and methods:** the morphological study is based on the analysis of the histological material of the primary tumor foci of 55 PCa patients without tumor progression in the postoperative period and bone metastases. The tumors were graded Gleason 6–9 at surgery. The features of the architecture of collagen-containing connective tissue in tumors were determined in histological slides stained by Van-Gieson.

Results: the remodeling of the collagen-containing stromal component located both around the glandular structures (increase in the percentage of straight and aligned collagen fibers compared to the curved ones) and in the stroma itself has been found. Such remodeling is manifested by an increase in the total mass of fibrous structures, an increase in the width of collagen fibrils, their compaction in relation to the density of their location, peculiarities of desmoplasia, alignment and elongation. The specified features are consistent with the Gleason score and the postoperative disease course, namely, the occurrence of metastases. **Conclusions:** the desmoplastically changed collagen-containing connective tissue component of the PCa creates favorable conditions for the unimpeded migration and realization of the invasive potential of

cancer cells, in particular those expressing bone tissue remodeling proteins.

Key words: prostate cancer, collagen-containing connective tissue architecture, tumor stroma, bone metastases.

Адреса для листування:

Наєскіна Л.А.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: naleskina@ukr.net

Одержано: 01.05.2023