

Получена: 15 мая 2019 / Принята: 14 июня 2019 / Опубликовано online: 30 августа 2019

УДК 616.65-006-079.3

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ Ki-67, P53 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ИХ КОРРЕЛЯЦИЯ СО СТАНДАРТНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ

Ерлан А. Оспанов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

¹ НАО «Медицинский университет Семей»,
г. Семей, Республика Казахстан

Резюме

Введение: Рак предстательной железы (РПЖ) в настоящее время является одним из наиболее социально значимых онкологических заболеваний в мире. В США и некоторых странах Европы по показателям заболеваемости РПЖ вышел на первое место в структуре онкологической патологии у мужчин [2]. До 40% мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и 70% мужчин старше 80 лет имеют различные стадии рака простаты. Более 50% заболевших обращаются к врачу с уже запущенным заболеванием в T3-T4 стадии и метастазами [3].

Последнее десятилетие знаменовалось поиском новых методов диагностики рака предстательной железы. Наиболее активным направлением научного поиска стало исследование ассоциированных молекулярно-биологических маркеров, характеризующих процессы пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза опухолевой ткани.

Однако молекулярно-биологические маркеры еще не нашли своего места в повседневной практике врача-онкоуролога по причине недостаточности данных об их влиянии на исходы лечения.

Цель исследования: изучение клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki 67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

Материалы и методы. Поперечное ретроспективное исследование проводилось на базе поликлиники Регионального онкологического диспансера г. Семей (ныне Центр ядерной медицины и онкологии г. Семей) с 1 января 2017 по 31 декабря 2017 года. Было обследовано 142 пациента с верифицированным диагнозом «рак предстательной железы», которые были разбиты на 2 подгруппы по 71 больному.

Критерием включения пациентов в исследование стало наличие уровня ПСА в сыворотке крови выше 10 нг/мл. Статистическая обработка результатов исследования была проведена при помощи пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей).

Коэффициент корреляции Пирсона (r) лег в основу корреляционного анализа, в качестве эквивалента выражения количественной меры силы и направления связи между двумя изучаемыми признаками. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или меньше 0,05 (p).

Результаты. Установлена статистически значимая положительная корреляция между стадией рака предстательной железы и уровнем экспрессии Ki67, между степенью дифференцировки опухоли и уровнем Ki-67. Отмечалась положительная статистически значимая сильная связь между уровнем экспрессии Ki-67 и присутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, а также отдаленных метастазов, положительная корреляционная связь средней силы между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, а также сильной положительной корреляционной связи между уровнем экспрессии Ki-67 и концентрацией ПСА.

Доказана статистически значимая сильная положительная связь между уровнем экспрессии p53 и присутствием отдаленных метастазов ($r=0,769$; $p=0,001$), между уровнем экспрессии p53 и размером первичной опухоли ($r=0,844$; $p=0,03$) и между уровнем экспрессии p53 и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($r=0,871$; $p=0,01$).

Выводы: В рамках проведенного исследования доказана диагностическая и прогностическая ценность изучения клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, иммуногистохимические маркеры, Ki-67, P53, ПСА (простатический специфический антиген).

Abstract

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF Ki-67, P53 IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER AND THEIR CORRELATION WITH STANDARD INDICATORS**Erlan A. Ospanov** ¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>**Tasbolat A. Adylkhanov** ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>¹ «Semey Medical University» NJSC, Semey city, Republic of Kazakhstan

Background: Prostate cancer is currently one of the most socially significant cancers in the world. In the United States and some European countries in terms of incidence of prostate cancer came in the first place in the structure of cancer pathology in men [2]. Up to 40% of men aged 60 to 70 years and 70% of men over 80 years have different stages of prostate cancer. More than 50% of patients go to a doctor with an already advanced disease in the T3-T4 stage and with metastases [3].

The last decade has been marked by the search for new methods of diagnosis of prostate cancer that can provide a more accurate assessment of its outcomes and minimize the negative effects and maximize the positive impact of existing treatments. The most active direction of scientific research is the study of associated molecular biological markers characterizing the processes of proliferation, apoptosis and neoangiogenesis of tumor tissue.

However, molecular biological markers have not yet found their place in the daily practice of a oncurologist due to insufficient data on their impact on treatment outcomes.

Aim: The aim of this study was to study the clinical significance of the expression of immunohistochemical markers (Ki67, P53) in patients with prostate cancer in combination with PSA expression, alkaline phosphatase and tumor differentiation on the Gleason scale as prognostic factors.

Materials and methods. Cross-sectional retrospective study was conducted on the basis of the clinic of the Regional Oncology center Semey (now the Center of nuclear medicine and Oncology Semey) from January 1, 2017 to December 31, 2017. The criterion for inclusion of patients in the study was PSA level in blood serum above 10 ng/ml. Statistical processing of the results of the study was carried out with the help of the program SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), version 20.0 for Windows (license of Semey state medical University).

Pearson correlation coefficient (r) was the basis of correlation analysis, as an equivalent expression of the quantitative measure of force and direction of the relationship between the two studied features.

Results: A statistically significant positive correlation between the stage of prostate cancer and the level of Ki67 expression, between the degree of tumor differentiation and the level of Ki-67 was established. There was a positive statistically significant strong relationship between the level of Ki-67 expression and the presence of metastases in regional lymph nodes, as well as distant metastases, a positive correlation between the average strength of Ki-67 expression level and alkaline phosphatase level, as well as a strong positive correlation between the level of Ki-67 expression and PSA concentration.

A statistically significant strong positive relationship between the level of p53 expression and the presence of distant metastases ($r=0.769$; $p=0.001$), between the level of p53 expression and the size of the primary tumor ($r=0.844$; $p=0.03$) and between the level of p53 expression and the presence of metastases in regional lymph nodes ($r=0.871$; $p=0.01$) was proved.

Conclusions: The study proved the diagnostic and prognostic value of the study of the clinical expression of immunohistochemical markers (Ki67, P53) in patients with prostate cancer in combination with PSA expression, alkaline phosphatase and tumor differentiation on the Gleason scale as prognostic factors.

Key words: prostate cancer, immunohistochemical markers, Ki-67, P53, PSA (prostate specific antigen).

Түйіндеме

**ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІ ҚАТЕРЛІ ІСІГІМЕН АУЫРАТЫН НАУҚАСТАРДА
Ki-67, P53 БОЛЖАМАЛЫ МАҢЫЗДЫЛЫҒЫ ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ
СТАНДАРТТЫ КӨРСЕТКІШТЕРМЕН КОРРЕЛЯЦИЯСЫ****Ерлан А. Оспанов** ¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>**Тасболат А. Адылханов** ¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>¹ КеАҚ «Семей медициналық университеті», Семей қ., Қазақстан Республикасы

Кіріспе: Қуықасты безі қатерлі ісігі (ҚБҚІ) қазіргі уақытта әлем бойынша ең әлеуметтік маңызы зор онкологиялық аурулардың бірі болып табылады. АҚШ-та, Еуропаның кейбір елдерінде ауыру көрсеткіштері бойынша ҚБҚІ ерлер арасындағы онкологиялық патология құрылымында бірінші орынға шықты [2]. 60 жастан 70 жасқа дейінгі ерлердің 40 %-ға дейінгі мөлшері және 80 жастан жоғары ерлердің 70 %-ы қуықасты безі қатерлі ісігінің әртүрлі сатысымен ауырады. Ауруға шалдыққандардың 50 %-дан астамы дәрігерге әбден асқындырып, T3-T4 сатыларында және метастазаларға жеткізіп бір-ақ қаралады [3].

Соңғы онжылдық қуықасты безі қатерлі ісігін анықтаудың жаңа әдістерін іздеумен ерекшеленді. Ғылыми ізденістің ең бір белсенді жүргізілген бағыты қатерлі ісік тінінің пролиферация, апоптоз және неоангиогенез процестерін сипаттайтын аралас молекулярлық-биологиялық маркерлерін зерттеу болды.

Алайда молекулярлық-биологиялық маркерлер онкоуролог дәрігердің күнделікті практикасынан әлі де өз орнын тапқан жоқ, себебі олардың емдеудің соңғы нәтижесіне әсерлері туралы деректер жеткіліксіз.

Зерттеудің мақсаты: қуықасты безінің қатерлі ісігіне шалдыққан пациенттердегі иммуногистохимиялық маркерлердің (Ki 67, P53) экспрессиясының простатаға тән антиген экспрессиясымен, сілтілі фосфатазамен және қатерлі ісіктің Глисон межелігі бойынша болжамалы факторлар ретінде нақтылануымен үйлесімдіктегі клиникалық маңызын зерттеу.

Материалдары және әдістері. Көлденең ретроспективті зерттеу Семей қ. Өңірлік онкологиялық диспансерінің емханасы (қазіргі Семей қ. Ядролық медицина және онкология орталығы) базасында 2017 жылғы 1 қаңтардан бастап 2017 жылғы 31 желтоқсанға дейін жүргізілді. Қуықасты безінің қатерлі ісігі анықталған диагнозымен 142 пациент қаралды, олар 71 науқастан тұратын 2 қосалқы топқа бөлінді.

Пациенттерді зерттеуге қосудың критеріі қан сарысуындағы простатаға тән антиген деңгейінің 10 нг/мл-ден жоғары көлемде анықталуы болды. Зерттеу нәтижелерін статистикалық өңдеу SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) бағдарламалар пакетінің көмегімен жүргізілген болатын, Windows-қа арналған 20.0 нұсқасы (Семей қ. ММУ лицензиясы).

Пирсон корреляциясының коэффициенті (r) күштің сандық шамасын және зерттелетін екі белгінің арасындағы байланыстардың бағытын білдіретін эквивалент ретінде корреляциялық талдауға негіз болды. Статистикалық талдаудың барлық процедураларында p маңыздылық деңгейі 0,05 (p) тең немесе одан аз деп қабылданды.

Нәтижелері. Қуықасты безі қатерлі ісігінің сатылары мен Ki67 экспрессиясы деңгейі арасындағы, қатерлі ісіктің нақтылануы мен Ki-67 деңгейі арасындағы статистикалық маңызды оң корреляция белгіленді. Ki-67 экспрессиясы деңгейі мен оқшауланған лимфа түйіндерде метастазалардың, сондай-ақ қашықтағы метастазалардың болуының арасында статистикалық маңызды күшті оң байланыс, Ki-67 экспрессиясы деңгейі мен сілтілі фосфатаза деңгейі арасындағы орташа күшті оң корреляциялық байланысы, сондай-ақ Ki-67 экспрессиясы деңгейі мен простатаға тән антиген концентрациясы арасындағы күшті оң корреляциялық байланыс анықталды.

p53 экспрессиясы деңгейі мен қашықтағы метастазалардың болуы арасындағы ($r=0,769$; $p=0,001$), p53 экспрессиясы деңгейі мен бастапқы қатерлі ісіктің көлемі арасындағы ($r=0,844$; $p=0,03$) және p53 экспрессиясы деңгейі мен оқшауланған лимфа түйіндерінде метастазалардың болуы арасындағы статистикалық маңызды күшті оң байланыс дәлелденді.

Қорытындылар: Жүргізілген зерттеу аясында қуықасты безінің қатерлі ісігіне шалдыққан пациенттердегі иммуногистохимиялық маркерлер экспрессиясының (Ki67, P53) простатаға тән антиген экспрессиясымен, сілтілі фосфатазамен және қатерлі ісіктің Глисон межелігі бойынша болжамалы факторлар ретіндегі нақтылануымен үйлесімдіктегі клиникалық маңызын зерттеудің диагностикалық және болжамалы құндылығы дәлелденді.

Түйінді сөздер: қуықасты безінің қатерлі ісігі, иммуногистохимиялық маркерлер, Ki-67, P53, ПТА (простатаға тән антиген).

Библиографическая ссылка:

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А. Прогностическая значимость Ki-67, P53 у больных раком предстательной железы и их корреляция со стандартными показателями // Наука и Здравоохранение. 2019. 4 (Т.21). С. 80-89.

Osmanov E.A., Adykhonov T.A. Prognostic significance of Ki-67, P53 in patients with prostate cancer and their correlation with standard indicators // *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2019, (Vol.21) 4, pp. 80-89.

Оспанов Е.А., Адылханов Т.А. Қуықасты безі қатерлі ісігімен ауыратын науқастарда Ki-67, P53 болжамалы маңыздылығы және олардың стандартты көрсеткіштермен корреляциясы // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2019. 4 (Т.21). Б. 80-89.

Введение

Последнее десятилетие знаменовалось поиском новых методов диагностики рака предстательной железы, способных обеспечить более точную оценку его исходов, тем самым минимизировать негативные эффекты и максимизировать положительное воздействие существующих методов лечения. Диагностическая ценность комплекса рутинных методов обследования пациентов с болезнями предстательной железы в настоящее время преимущественно определяется исследованием уровня простат-специфического антигена (ПСА) и его фракций, ТРУЗИ,

пальцевого ректального исследования и МРТ, обладающих довольно низкой специфичностью [6].

Наиболее активным направлением научного поиска стало исследование ассоциированных молекулярно-биологических маркеров, характеризующих процессы пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза опухолевой ткани.

Одним из перспективных направлений иммуногистохимических исследований при раке простаты является изучение экспрессии p53 – гена-супрессора опухолевого роста. P53 локализуется на коротком плече 17 хромосомы, участвуя в регуляции

процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза. Этот ген отвечает за синтез соответствующего белка, который подавляет синтез фетального фактора роста и индуцирует синтез белка IGFBP3 [4].

Роль P53 как независимого биомаркера исходов рака предстательной железы изучалась в ряде клинических исследований. Так, *Kudahetti S. с соавторами* изучали экспрессию этого онкомаркера на когорте 705 пациентов, получавших консервативное лечение по поводу локализованного рака простаты. Гиперэкспрессия P53 была статистически значима ($p < 0,001$) связана с выживаемостью пациентов с раком предстательной железы, на основании чего авторы делают вывод, что данный биомаркер должен исследоваться у всех пациентов с вновь диагностированным раком для оценки их прогноза [17].

Ritter M.A. с соавторами исследовали способность p53 прогнозировать долговременные исходы лучевой терапии на когорте, состоящей из 53 пациентов с раком простаты. Гиперэкспрессия p53 отмечалась у 40% пациентов. Пациенты с более высокими показателями экспрессии p53 демонстрировали худшие результаты долгосрочного биохимического контроля над заболеванием после проведения лучевой терапии. Аномальные значения p53 могут использоваться в качестве выбора метода лечения в пользу хирургического вмешательства, более высокой дозы лучевой терапии или таргетной для p53 терапии [20].

Ki-67 остается одним из наиболее популярных биомаркеров в диагностике онкозаболеваний. Его прогностическая значимость была наиболее детально изучена у пациентов с раком молочной железы [11, 22, 24]. По сути, Ki-67 представляет собой ядерный белок, который связан с процессом клеточной пролиферации. Ki-67 - это специфический белок, антиген ракового процесса, который является регуляторным. Его появление соответствует вступлению клетки в митоз, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферации при оценке роста злокачественных опухолей, в том числе и РПЖ. Индекс Ki-67, определяемый как отношение количества клеток с интенсивной ядерной реакцией на Ki-67 к общему числу клеток, является независимым показателем прогноза рецидива и выживаемости у больных РПЖ. [1, 21].

Было найдено несколько исследований по оценке перспективности применения Ki-67 в качестве прогностического фактора при раке простаты. В своем исследовании *Dunsmuir W.D.* с соавторами протестировали ряд биомаркеров, включая MIB-1 (иногда используется в клинической практике для определения индекса Ki-67), на тканях простаты 156 мужчин с установленной стадией рака и степенью дифференцировки.

Borre M. с соавторами оценили прогностическое значение экспрессии VCL-2 и Ki-67 у 114 пациентов с раком предстательной железы, средний срок наблюдения за которыми составил 15 лет. По данным авторов, наиболее благоприятный прогноз отмечался среди пациентов, в отношении которых был продемонстрирован отрицательный результат

окрашивания на VCL-2 и низкий уровень экспрессии Ki-67 [10].

Таким образом, на основе анализа доступных литературных источников можно сделать вывод о возрастающей актуальности рака предстательной железы в общей структуре онкологических заболеваний, что, в значительной степени, связано со старением населения и укоренением европейского образа жизни и питания. Поскольку благодаря социальным реформам, проводимым Правительством, в Казахстане отмечается увеличение продолжительности жизни и рост общего благополучия населения, следует ожидать повышения значимости рака простаты как онкопатологии. В связи с этим, поиск высокоточных методов диагностики рака предстательной железы, позволяющих устанавливать диагноз на ранней стадии и прогнозировать исходы заболевания для своевременного назначения эффективных методов лечения, является весьма перспективным [5].

Целью данного исследования явилось изучение клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

Материалы и методы

По своему дизайну данное исследование было проспективным поперечным. Исследование проводилось на базе поликлиники Регионального онкологического диспансера г. Семей (ныне Центр ядерной медицины и онкологии г. Семей) с 1 января 2017 по 31 декабря 2017 года. Критерием включения пациентов в исследование стало наличие уровня ПСА в сыворотке крови выше 10 нг/мл. Вычисление размера выборки производилось при помощи программы медицинской статистики EpiInfo, версия 7. В исследовании участвовали 142 пациента с верифицированным диагнозом рака предстательной железы, которые были разбиты на 2 подгруппы по 71 больных.

Для определения факторов, достоверно влияющих на неблагоприятный прогноз течения заболевания, был выполнен унивариантный анализ для стратифицированных показателей исследования каждого маркера на факторы, определяющие прогноз заболевания. К таким факторам были отнесены:

- 1) факт поражения опухолью лимфатических узлов;
- 2) появление отдаленных метастазов;
- 3) рецидив заболевания;
- 4) летальный исход по причине прогрессирования основного заболевания.

В первую подгруппу вошел 71 человек, у которых помимо общепринятых методов диагностики (уровень сывороточного ПСА, шкала Глисон, щелочная фосфатаза) определялся и уровень экспрессии Ki-67. На этом этапе исследования перед нами стояла задача по проверке гипотезы о наличии связей между уровнем экспрессии Ki-67 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли по системе Глисон, уровнем

щелочной фосфатазы и сывороточного ПСА, а также стадией заболевания по системе TNM.

По уровню концентрации ПСА в сыворотке крови, пациенты были разделены на три категории:

- 1) 10-15 нг/мл;
- 2) 16-20 нг/мл;
- 3) 21 нг/мл и выше.

По степени дифференцировки опухоли по системе Глисон, пациенты были разделены на 4 категории:

(1) Gleason X – дифференцировка не может быть определена;

(2) Gleason score 2-6 – высокодифференцированная опухоль;

(3) Gleason score 7 – умеренно-дифференцированная опухоль;

(4) Gleason score 8-10 – низкодифференцированная опухоль.

Уровень щелочной фосфатазы учитывали, как соответствующий нормальному значению (40-130 МЕ/л) и повышенный (>130 МЕ/л).

Для оценки уровня экспрессии Ki67 в тканях предстательной железы, все случаи рака предстательной железы были разделены на две основные группы: с низким и средним уровнем экспрессии ($\leq 20\%$ пролиферирующих клеток) и высоким уровнем экспрессии (свыше 20% пролиферирующих клеток).

Во вторую группу исследования вошел 71 пациент, у которых помимо общепринятых методов диагностики (уровень сывороточного ПСА, шкала Глисон, щелочная фосфатаза), определялся и уровень экспрессии p53. Нашей задачей на этом этапе была проверка гипотезы о наличии связей между уровнем экспрессии p53 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли по системе Глисон, уровнем щелочной фосфатазы и сывороточного ПСА, а также стадией заболевания по системе TNM. Мы придерживались тех же критериев по определению уровня сывороточного ПСА, щелочной фосфатазы и степени дифференцировки опухоли по системе Глисон, что и у пациентов первой группы.

Маркер p53 является белком, который отвечает за контроль процессов клеточного цикла и подавляет рост опухоли. Мутация гена p53 приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и угнетению апоптоза. По наличию или отсутствию уровня экспрессии p53 мы разбили все случаи рака предстательной железы на две группы:

- 1) экспрессия есть;
- 2) экспрессии нет.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена при помощи пакета программы SPSS (Statistical Package for the Social Sciences), версия 20.0 для Windows (лицензия ГМУ г. Семей).

Кoeffициент корреляции Пирсона (r) лег в основу корреляционного анализа, в качестве эквивалента выражения количественной меры силы и направления связи между двумя изучаемыми признаками. Кoeffициент корреляции может принимать значения от -1 до $+1$. Если значение по модулю находится ближе

к 1 , то это означает наличие сильной связи, а если ближе к 0 — связь слабая или вообще отсутствует.

При оценке силы связи коэффициентов корреляции нами была применена шкала Чеддока:

Таблица 1.

Интерпретация результатов корреляционного анализа силы связи между переменными.

Значение коэффициента r	Связь между переменными
от 0 до 0,3	очень слабая
от 0,3 до 0,5	слабая
от 0,5 до 0,7	средняя
от 0,7 до 0,9	сильная
от 0,9 до 1	очень сильная

При наличии положительного коэффициента корреляции делалось заключение, что изменение одной переменной прямо пропорционально связано с изменением второй переменной. При получении в результате анализа отрицательного коэффициента корреляции принимался вывод, что при увеличении одной переменной, вторая переменная снижается прямо пропорционально. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или меньше $0,05$ ($p < 0,05$).

Тема исследования была одобрена Этическим Комитетом Государственного Медицинского Университета г. Семей (Протокол № 4 от 14.10.2015 г.). Имеется информированное согласие пациентов на проведение исследования.

Результаты исследования

Для проверки гипотезы о наличии связей между уровнем экспрессии Ki-67 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли, а также между уровнем экспрессии Ki-67 и стадией заболевания был проведен корреляционный анализ.

Результаты исследования представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, имеется статистически значимая положительная корреляция слабой силы ($r=0,472$; $p=0,002$) между стадией рака предстательной железы и уровнем экспрессии Ki67. Нами была найдена зависимость между степенью дифференцировки опухоли и уровнем Ki-67 в виде наличия отрицательной корреляции средней силы ($r=-0,586$; $p=0,001$).

Анализ корреляционных связей между уровнем экспрессии маркера пролиферации Ki-67 и глубиной прорастания первичной опухоли не было выявлено значимых различий ($r=0,211$; $p=0,30$). Однако отмечалась положительная статистически значимая сильная связь между уровнем экспрессии Ki-67 и присутствием метастазов в регионарных лимфоузлах ($r=0,752$; $p=0,003$), а также отдаленных метастазов ($r=0,841$; $p=0,002$).

Как видно из таблицы 2, в которой представлены результаты корреляционного анализа, установлено наличие положительной корреляционной связи средней силы между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы ($r=0,644$; $p=0,005$), а также сильной положительной корреляционной связи между уровнем экспрессии Ki-67 и концентрацией ПСА ($r=0,788$; $p=0,03$).

Таблица 2.

Корреляционный анализ по установлению связей между уровнем экспрессии Ki-67 и стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли предстательной железы по системе Глисон.

Переменные	Высокий уровень Ki-67, n=23 N (%)	Средний и низкий уровень Ki-67, n=48 N (%)	Значение p	г-коэффициент корреляции
Стадия заболевания				
I стадия	1 (4,3%)	5 (10,4%)	0,002	0,472
IIA стадия	4 (17,4%)	10 (20,8%)		
II B стадия	6 (26,1%)	10 (20,8%)		
III стадия	7 (30,4%)	19 (39,6%)		
IV стадия	5 (21,8%)	4 (8,4%)		
Степень дифференцировки опухоли предстательной железы по Глисон				
Высоко-дифференцированная опухоль (Gleason score 2-6) абс. (%)	7 (30,4%)	13 (27,1%)	0,001	0,586
Умеренно-дифференцированная опухоль (Gleason score 7) абс. (%)	9 (39,1%)	25 (52,1%)		
Низкодифференцированная опухоль (Gleason score 8-10), абс. (%)	6 (26,2%)	10 (20,8%)		
Дифференцировка не может быть определена (Gleason X), абс. (%)	1 (4,3%)	0		

Таблица 3.

Результаты корреляционного анализа по установлению связей между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией ПСА.

Переменные	высокий уровень Ki-67, n=23 N (%)	средний и низкий уровень Ki-67, n=48 N (%)	Значение p	г-коэффициент корреляции
Щелочная фосфатаза				
в норме	9 (39,1%)	27 (57 %)	0,005	0,644
Повышена	14 (60,9%)	21 (43%)		
Концентрация ПСА				
10-15 нг/мл	5 (21,7%)	23 (47,9%)	0,03	0,788
16-20 нг/мл	11 (47,8%)	16 (33,3)		
более 20 нг/мл.	7 (30,5%)	9 (18,8%)		

Таким образом, корреляционный анализ показал зависимость между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, концентрацией ПСА, что может быть использовано как диагностический критерий для определения прогноза.

На следующем этапе исследования (2-я группа) мы решили проверить гипотезу о наличии корреляционных связей между уровнем экспрессии p53 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли, а также между уровнем экспрессии p53 и стадией заболевания. Результаты исследования представлены в таблице 4

Как видно из таблицы 4, установлена статистически значимая отрицательная, средняя по силе корреляционная связь ($r=-0,548$; $p=0,003$). Зависимости экспрессии p53 от стадии заболевания в ходе нашего исследования не было установлено.

Изучение корреляционной связи между экспрессией маркера апоптоза p53 и глубиной прорастания первичной опухоли не позволило установить значимые различия ($r=0,008$; $p=0,30$). Однако отмечалась статистически значимая сильная положительная связь между уровнем экспрессии p53 и присутствием отдаленных метастазов ($r=0,769$; $p=0,001$), между уровнем экспрессии p53 и размером первичной опухоли ($r=0,844$; $p=0,03$) и между уровнем экспрессии p53 и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($r=0,871$; $p=0,01$).

Таблица 5 представляет результаты корреляционного анализа по установлению связей между уровнем экспрессии p53 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией сывороточного ПСА.

Таблица 4.

Изучение корреляционных связей между уровнем экспрессии p53 и стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли предстательной железы по Глисон.

Переменные	p53 экспрессия есть, n=17 N (%)	p53 экспрессии нет, n=54 N (%)	Значение p	r-коэффициент корреляции
Стадия заболевания				
I стадия	0	6 (11,1%)	0,3	0,008
IIA стадия	3 (17,6%)	11 (20,4%)		
IIB стадия	4 (23,5%)	13 (24,1%)		
III стадия	6 (35,3%)	19 (35,2%)		
IV стадия	4 (23,5%)	5 (9,2%)		
Степень дифференцировки опухоли предстательной железы по Глисон				
Высоко-дифференцированная опухоль (Gleason score 2-6) абс. (%)	5 (29,4%)	15 (27,8%)	0,003	-0,548
Умеренно-дифференцированная опухоль (Gleason score 7) абс. (%)	7 (41,2%)	27 (50%)		
Низкодифференцированная опухоль (Gleason score 8-10) абс. (%)	4 (23,5%)	12 (22,2%)		
Дифференцировка не может быть определена (Gleason X) абс. (%)	1 (5,9%)	0		

Как видно из таблицы 5, проведение корреляционного анализа позволило нам установить наличие статистически значимой положительной корреляционной связи слабой и средней силы между

экспрессией p53 и уровнем щелочной фосфатазы ($r=0,348$; $p=0,002$), а также концентрацией ПСА ($r=0,655$; $p=0,003$).

Таблица 5.

Изучение корреляционных связей между экспрессией p53 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией ПСА.

Переменные	P53 экспрессия есть, n=17 N (%)	P53 экспрессии нет, n=54 N (%)	Значение p	r-коэффициент корреляции
Щелочная фосфатаза				
в норме	12 (70,6%)	43(79,6 %)	0,002	0,348
повышен	5 (29,4%)	11(20,4%)		
Концентрация ПСА				
от 10-15 нг/мл	7(41,2%)	22 (40,7%)	0,003	0,655
16-20нг/мл	5 (29,4%)	17 (31,5%)		
более 20 нг/мл	5 (29,4%)	15 (27,8)		

Обсуждение результатов

Учитывая глобальное постарение населения, в том числе мужского, проблема ранней диагностики и прогноза рака предстательной железы у мужчин старше 40 лет в ближайшем будущем не утратит своей остроты. В рамках проведенного исследования доказана диагностическая и прогностическая ценность изучения клинического значения экспрессии иммуногистохимических маркеров (Ki67, P53) у пациентов с раком предстательной железы в сочетании

с экспрессией ПСА, щелочной фосфатазой и дифференцировкой опухоли по шкале Глисон как прогностических факторов.

Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований в этой области, среди которых оценка диагностической и прогностической ценности других маркеров болезней предстательной железы, выявление взаимосвязи иммуногистохимических маркеров и эффективности лечения различных болезней предстательной железы.

В нашем исследовании установлена статистически значимая положительная корреляция между стадией РПЖ и экспрессии Ki 67, также между степенью дифференцировки опухоли и уровнем Ki 67. Аналогичные данные представлены в работах других авторов. Так, исследование Пульбере И.И. с соавторами выявили положительную корреляционную связь между градацией по шкале Глисона и индексом пролиферации клеток по показателю Ki 67 ($r_s=0,674$) [7].

Проведенный нами анализ результатов исследования показал зависимость между уровнем экспрессии Ki-67 и присутствием метастазов в регионарных лимфоузлах, а также отдаленных метастазов. Klog LY с соавторами также изучали возможность использования гиперэкспрессии Ki-67 для оценки прогрессирования рака предстательной железы. Проведение регрессионного анализа позволило авторам установить, что гиперэкспрессия Ki-67 значимо связана с развитием отдаленных метастазов ($p<0,0001$), раково-специфической смертностью ($p=0,0007$) и общей смертностью ($p=0,01$) [15].

Наши исследования показали зависимость между уровнем экспрессии Ki-67 и уровнем щелочной фосфатазы, концентрацией ПСА, что может быть использовано как диагностический критерий для определения прогноза.

Эти данные совпадают с ранее полученными результатами. Так по, по мнению Vantis с соавторами, экспрессия Ki-67 в препаратах карциномы предстательной железы достоверно коррелировала с оценкой по шкале Глисон ($P <0,001$) и с повышенным уровнем ПСА в сыворотке крови ($P <0,001$) [7]. В то время как Missaoui с соавторами установили наличие связей между смертностью и повышенной экспрессией Ki-67 ($p = 0,05$), но они не выявили связей повышенной экспрессии Ki-67 с оценкой опухоли по шкале Глисон и уровнем сывороточного ПСА [18]. По данным Verhoven с соавторами, Ki-67 является независимым предиктором метастазирования и смертности при раке простаты [23].

В целом, прогностическая значимость экспрессии Ki-67 у пациентов с раком простаты была продемонстрирована в ряде других исследований. Так, по данным Verpeu с соавторами, определение Ki-67 предоставляет дополнительную информацию к исследованию опухоли по шкале Глисон и определению сывороточного ПСА в плане общей выживаемости больных [9].

Далее, в нашем исследовании установлена статистически значимая отрицательная, средняя по силе корреляционная связь между уровнем экспрессии p53 и степенью дифференцировки злокачественной опухоли, что свидетельствует о закономерности того, что чем выше экспрессия p53, тем меньше вероятность выявления недифференцированной клеточной трансформации (Gleason X). По данным Inoue с соавторами, повышенная экспрессия p53 была ассоциирована с оценкой по шкале Глисон и служила индикатором послеоперационного прогрессирования рака простаты [14].

Отмечалась статистически значимая сильная положительная связь между уровнем экспрессии p53 и

присутствием отдаленных метастазов, между уровнем экспрессии p53 и размером первичной опухоли и между уровнем экспрессии p53 и наличием метастазов в регионарных лимфоузлах. Установлено также наличие статистически значимой положительной корреляционной связи между экспрессией p53 и уровнем щелочной фосфатазы, а также концентрацией ПСА.

Таким образом, экспрессия p53 имеет важное значение при оценке долгосрочного прогноза рака предстательной железы.

Ряд авторов отмечали, что частота экспрессии p53 значительно коррелирует со стадией опухоли, гормональным статусом, появлением костных метастазов, смертностью от рака, рецидивом опухоли и снижением безрецидивной выживаемости [8, 12, 13, 16] и что данный биомаркер должен исследоваться у всех пациентов с вновь диагностированным раком для оценки их прогноза [17].

Заключение

Таким образом, в ходе проведения исследования отмечалось наличие статистически значимой корреляционной связи между экспрессией Ki-67 и стадией РПЖ ($p=0,002$), степенью дифференцировки опухоли ($p=0,001$), присутствием отдаленных метастазов ($p=0,02$). Была установлена статистически значимая корреляционная связь между экспрессией p53 и степенью дифференцировки опухоли по системе Глисон ($p=0,03$), присутствием отдаленных метастазов ($p=0,01$), размером первичной опухоли ($p=0,03$), наличием метастазов в регионарных лимфоузлах ($p=0,01$), уровнем щелочной фосфатазы ($p=0,02$) и ПСА ($p=0,03$).

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, а также, что ни одна часть данной статьи не была опубликована в открытой печати и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Вклад авторов: Е. Оспанов - набор материала, обработка данных, написание статьи. Т. Адылханов – научное руководство, осуществлял общий контроль за ходом исследования и корректировка окончательной версии статьи.

Финансирование: Авторы не получали никакого финансирования для проведения данного исследования. Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы Е. Оспанова «Совершенствование методов диагностики рака предстательной железы на основе изучения его эпидемиологических и иммуногистохимических особенностей» на соискание степени доктора PhD.

Литература:

1. Авдошин В.П., Бабиченко И.И., Котельникова Е.В. Прогностическое значение экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki 67, ММР 9 и коллагена IV у больных папиллярным уротелиальным раком мочевого пузыря // Онкоурология. 2011, №3. Р. 66–70.
2. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Роль ПСА в диагностике рака предстательной железы в условиях урологической клиники. Анализ 10-летнего опыта применения маркера // Медицинский вестник Башкортостана. 2009. Т.4, №2. Р. 107-111.
3. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Гистосканинг в ранней диагностике рака

предстательной железы // Медицинский вестник Башкортостана. 2013. №2. P.2612-268.

4. Зезеров Е.Г. Гормональные и молекулярно-биологические факторы патогенеза рака предстательной железы // Вопр. онкол. 2001. Т.47, №2. С. 174-181.

5. Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Кулабухова Н.С., Даулетьярова М.А., Мур М.А. Иммуногистохимические исследования в диагностике рака предстательной железы // Наука и здравоохранение. 2017. №6. С.131-146.

6. Пульбере С.А., Бабиченко И.И., С.В. Котов С.В., Р.И. Гуспанов Р.И. Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы // Вестник урологии. 2017, №3. P.30-38

7. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value // Cytopathology. 2004. Vol.15, №1. P. 25-31.

8. Bauer J.J., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer // J Urol. 1996. Vol.156, № 4. P.1511-1516.

9. Berney D.M., Gopalan A., Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C.S., Reuter V., Eastham J. et al. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study // Br J Cancer. 2009. Vol.100, №6. P.888-893.

10. Borre M., Stausbol-Gron B., Nerstrom B., Overgaard J. Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly // Prostate Cancer Prostatic Dis. 1998. Vol.1. P.268-275.

11. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells // J. Cell. Physiol. 2006. Vol. 206, №3. P. 624-635.

12. Concato J., Jain D., Uchio E. et al. Molecular markers and death from prostate cancer // Ann Intern Med.-2009. Vol.150, №9. P.595-603.

13. Fonseca G.N., Srougi M., Leite K.R. et al. The role of HER2/ neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in localized prostate carcinoma // Sao Paulo Med J. 2004. Vol. 122, №3. P.124-127.

14. Inoue T., Segawa T., Shiraishi T. et al. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population // Urol. 2005. Vol.66, № 32. P.2-7.

15. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth H.M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V. et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02 // Am J Clin Oncol. 2009. Vol.27. P. 3177-3184.

16. Kluth M., Harasimowicz S, Burkhardt L, et al. Clinical significance of different types of p53 gene alteration

in surgically treated prostate cancer // Int J Cancer. 2014. Vol.135, №13. P.1369-13805

17. Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W. et al. p53 immunochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer // BJU Int. 2009. Vol.104. P.20-24.

18. Missaoui N., Abdelkarim S.B., Mokni M., Hmissa S. Prognostic Factors of Prostate Cancer in Tunisian Men: Immunohistochemical Study // Asian Pac J Cancer Prev. 2016. Vol.17, №5. P. 26-55.

19. Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L. Molecular markers of prostate cancer outcome // Eur J Cancer. 2005. Vol. 41, №8. P. 58-87.

20. Ritter M.A., Gilchrist K.W., Voytovich M., Chappell R.J., Verhoven B.M. The role of p53 in radiation therapy outcomes for favorable-to-intermediate-risk prostate cancer // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. Vol.53. P.574-580.

21. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A., Iborra I., Collado A., et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens // Eur. Urol. 2005. Vol. 48, №5. P. 745-751.

22. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E., Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G. et al. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer // European Journal of Cancer. 2015. Vol. 51, №12. P. 1481-1489.

23. Verhoven B., Yan Y., Ritter M. et al. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013. Vol.86, №3. P.17-23

24. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential // The Lancet. Oncology. 2010. Vol. 11, №2. P. 174-183.

References:

1. Avdoshin V.P., Babichenko I.I., Kotelnikova E.V. Prognosticheskoe znachenie ekspressii immunogistokhimicheskikh markerov Ki 67, MMP 9 i kollagena IV u bol'nykh papillyarnym urotelial'nym rakom mochevogo puzyrya [Prognostic value of expression of the immunohistochemical markers Ki 67, MMP 9 and collagen IV in patients with papillary urothelial bladder cancer]. *Onkourologiya* [Oncourology]. 2011, №3. P. 66-70. [in Russian]

2. Alyaev Yu.G., Bezrukov E.A., Shestipero P.A. Rol' PSA v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy v usloviyakh urologicheskoi kliniki. Analiz 10-letnego opyta primeneniya markera [Role of PSA in the diagnosis of prostate cancer in the urological clinic. Analysis of 10 years of experience in the application of the marker]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Medical journal of Bashkortostan]. 2009. Vol. 4, №2. P. 107-111. [in Russian]

3. Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V. et al. Gistokanning v rannei diagnostike raka predstatel'noi zhelezy [Histoscanning in the early diagnosis of prostate cancer]. *Meditsinskii vestnik Bashkortostana* [Medical

Bulletin of Bashkortostan]. 2013. №2. P.2612-268. [in Russian]

4. Zezerov E.G. Gormonal'nye i molekulyarno-biologicheskie faktory patogeneza raka predstatel'noi zhelezy [Hormonal and molecular biological factors of the pathogenesis of prostate cancer]. *Voprosy onkologii* [Questions of Oncology]. 2001. Vol. 47, №2. P. 174-181. [in Russian]

5. Ospanov E.A., Adylhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Kulabukhova N.S., Dauletyarova M.A., Moore M.A. Immunogistokhimicheskie issledovaniya v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy [Immunohistochemical studies in the diagnosis of prostate cancer]. *Nauka i zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017. No. 6. P. 131-146. [in Russian]

6. Pulbere S.A., Babichenko I.I., Kotov S.V., Guspanov R.I. Primenenie immunogistokhimicheskikh metodov issledovaniya v diagnostike raka predstatel'noi zhelezy [Application of immunohistochemical research methods in the diagnosis of prostate cancer]. *Vestnik urologii* [The journal of urology]. 2017. №3. P. 30-38 [in Russian]

7. Bantis A., Giannopoulos A., Gonidi M. et al. Expression of p120, Ki-67 and PCNA as proliferation biomarkers in imprint smears of prostate carcinoma and their prognostic value. *Cytopathology*. 2004. Vol.15, №1. P. 25-31.

8. Bauer J.J., Sesterhenn I.A., Mostofi F.K. et al. Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 1996. Vol.156, № 4. P.1511-1516.

9. Berney D.M., Gopalan A., Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C.S., Reuter V., Eastham J. et al. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study // *Br J Cancer*. 2009. Vol.100, №6. P.888-893.

10. Borre M., Stausbol-Gron B., Nerstrom B., Overgaard J. Immunohistochemical BCL-2 and Ki-67 expression predict survival in prostate cancer patients followed expectantly. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 1998. Vol.1. P.268-275.

11. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J. Cell. Physiol*. 2006. Vol. 206, №3. P. 624-635.

12. Concato J., Jain D., Uchio E. et al. Molecular markers and death from prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2009. Vol.150, №9. P.595-603.

13. Fonseca G.N., Srour M., Leite K.R. et al. The role of HER2 / neu, BCL2, p53 genes and proliferating cell nuclear protein as molecular prognostic parameters in

localized prostate carcinoma. *Sao Paulo Med J*. 2004. Vol. 122, №3. P.124-127.

14. Inoue T., Segawa T., Shiraishi T. et al. Androgen receptor, Ki67, and p53 expression in radical prostatectomy specimens predict treatment failure in Japanese population. *Urol*. 2005. Vol.66, № 32. P.2-7.

15. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth H. M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V. et al. MDM2 and Ki-67 predict for distant metastasis and mortality in men treated with radiotherapy and androgen deprivation for prostate cancer: RTOG 92-02. *Am J Clin Oncol*. 2009. Vol.27. P. 3177-3184.

16. Kluth M., Harasimowicz S, Burkhardt L, et al. Clinical significance of different types of p53 gene alteration in surgically treated prostate cancer. *Int J Cancer*. 2014. Vol.135, №13. P.1369-13805

17. Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W. et al. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int*. 2009. Vol.104. P.20-24.

18. Missaoui N., Abdelkarim S.B., Mokni M., Hmissa S. Prognostic Factors of Prostate Cancer in Tunisian Men: Immunohistochemical Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016. Vol.17, №5. P. 26-55.

19. Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L. Molecular markers of prostate cancer outcome. *Eur J Cancer*. 2005. Vol. 41, №8. P. 58-87.

20. Ritter M.A., Gilchrist K.W., Voytovich M., Chappell R.J., Verhoven B.M. The role of p53 in radiation therapy outcomes for favorable-to-intermediate-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002. Vol.53. P.574-580.

21. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.A., Iborra I., Collado A., et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol*. 2005. Vol. 48, №5. P. 745-751.

22. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E., Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G., et al. Final 10-year results of the Breast International Group 2-98 phase III trial and the role of Ki67 in predicting benefit of adjuvant docetaxel in patients with oestrogen receptor positive breast cancer. *European Journal of Cancer*. 2015. Vol. 51, №12. P. 1481-1489.

23. Verhoven B., Yan Y., Ritter M. et al. Ki-67 is an independent predictor of metastasis and cause-specific mortality for prostate cancer patients treated on Radiation Therapy Oncology Group (RTOG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013. Vol.86, №3. P.17-23

24. Yerushalmi R., Woods R., Ravdin P.M., Hayes M.M., Gelmon K.A. Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. *The Lancet. Oncology*. 2010. Vol. 11, №2. P. 174-183.

Контактная информация:

Оспанов Ерлан Абеуханович - PhD докторант кафедры онкологии НАО «Медицинский университет Семей». г.Семей, Республика Казахстан.

Почтовый адрес: 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева 103;

E-mail: erlan-ospanov-87@mail.ru

Телефон: сот: 87470520980