

Получена: 3 сентября 2017 / Принята: 27 ноября 2017 / Опубликовано online: 31 декабря 2017

УДК 616.65-006-071

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ерлан А. Оспанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Шолпан Е. Токанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Юлия М. Семенова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Наталья С. Кулабухова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8814-9827>

Маржан А. Даулетьярова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Малколм А. Мур²

¹ Государственный медицинский университет города Семей, г. Семей, Казахстан;

² Директор по координации, Азиатско-Тихоокеанская Организация по предотвращению рака, Корейский Раковый Центр, г. Гоянг, Корея.

Введение: в течение последних 10 лет активно шел поиск новых методов диагностики рака предстательной железы, способных обеспечить более точную оценку его исходов.

Цель: проведение систематического поиска научной информации по оценке перспективных биомаркеров, применяемых для диагностики рака предстательной железы.

Материалы и методы. Поиск научных публикаций проводился в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) и в электронных научных библиотеках (CyberLeninka, e-library). Первоначально временные рамки поиска были ограничены периодом 10 лет (с января 2007 года по ноябрь 2017 года), однако ввиду ограниченного количества публикаций, было принято решение расширить поиск до периода 15 лет (с января 2002 года по ноябрь 2017 года). На первом этапе поиск проходил в автоматическом режиме, после чего проводился поиск «вручную», который позволил дополнительно выявить ряд литературных источников. Критериями включения публикаций в обзор стали: 1) публикации на английском, русском и испанском языках; 2) исследования, выполненные на людях; 3) исследования, рассматривающие значимые клинические исходы рака простаты (общая смертность, раково-специфичная смертность, выживаемость без прогрессирования заболевания). Критериями исключения стало несоответствие публикации вышеупомянутым критериям включения.

Результаты: все маркеры, включенные в данный обзор, могут определяться при помощи иммуногистохимических исследований образцов тканей предстательной железы, полученных при помощи биопсии или простатэктомии. Анализ доступных литературных источников позволил выявить 9 белковых молекул, чья способность предсказывать значимые клинические исходы заболевания (выживаемость и смертность) оценивалась в ходе клинических исследований.

Выводы: в доступной литературе существует ограниченное количество публикаций по перспективности тканевых биомаркеров в оценке прогнозов рака предстательной железы, что обосновывает необходимость проведения проспективных когортных исследований. Также, представляется целесообразным оценить сочетанное воздействие белков, принадлежащих к различным функциональным группам, что позволит расширить понимание спектра их воздействия на течение и исходы заболевания и создаст условия для разработки индивидуализированных схем лечения.

Ключевые слова: иммуногистохимия, рак предстательной железы, тканевые биомаркеры, выживаемость, смертность.

Summary

**IMMUNOHISTOCHEMISTRY IN THE DIAGNOSTICS
OF PROSTATE CANCER****Erlan A. Ospanov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>**Tasbolat A. Adylkhanov**¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>**Sholpan E. Tokanova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>**Yuliya M. Semenova**¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>**Nataliya S. Kulabukhova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8814-9827>**Marzhan A. Dauletyarova**¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>**Malcolm A. Moore**²¹ Semey State Medical University,
Semey, Kazakhstan;² Director-Coordination, Asia Pacific Organization for Cancer Prevention,
Korean Cancer Center, Goyang, Korea.

Background: over the past decade, there was an active search of new diagnostic methods of prostate cancer, providing a more accurate assessment of its outcomes.

Aim: to conduct a systematic search for scientific information on the evaluation of promising biomarkers used to diagnose prostate cancer.

Materials and methods. The search for scientific publications was carried out in evidence-based medicine databases (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) and in electronic scientific libraries (CyberLeninka). Initially, the decision was made to limit the search by the period of 10 years (from January, 2007 to November, 2017), however, due to the limited number of publications found, we expanded our search interval to the period of 15 years (from January 2002 to November 2017). Firstly, the search was carried in automatic mode, after which the search became "manual", which allowed us to reveal a number of additional publications. The inclusion criteria were: 1) papers published in English, Russian and Spanish languages; 2) trials conducted on humans; 3) trials considering only clinically-significant outcomes of prostate cancer (overall mortality cancer-specific mortality, disease-free survival). The exclusion criteria was the publication's failure to meet the above described inclusion criteria.

Results: all biological markers included in this review can be identified by immunohistochemical studies of prostate tissue samples, obtained through tissue biopsy or prostatectomy. An analysis of the available literature sources made it possible to identify 9 protein molecules whose ability to predict significant clinical outcomes of the disease (survival and mortality) was evaluated in clinical trials.

Conclusions: there is a limited number of publications in the available literature sources dedicated to the capacity of tissue biomarkers to assess prostate cancer outcomes, which justifies the need for further prospective cohort studies. In addition, it seems reasonable to evaluate the combined effect of proteins belonging to different functional groups, which will allow to develop the individualized treatment schemes.

Key words: *immunohistochemistry, prostate cancer, tissue biomarkers, survival, mortality.*

Түйіндеме

ҚУЫҚАСТЫ БЕЗІНІҢ ҚАТЕРЛІ ІСІГІНІҢ ДИАГНОСТИКАСЫНДА ИММУНОГИСТОХИМИЯЛЫҚ ЗЕРТТЕУЛЕР

Ерлан А. Оспанов¹, <http://orcid.org/0000-0002-1344-5477>

Тасболат А. Адылханов¹, <http://orcid.org/0000-0002-9092-5060>

Шолпан Е. Токанова¹, <http://orcid.org/0000-0003-0304-4976>

Юлия М. Семенова¹, <http://orcid.org/0000-0003-1324-7806>

Наталья С. Кулабухова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8814-9827>

Маржан А. Даулетьярова¹, <http://orcid.org/0000-0001-8178-4051>

Малколм А. Мур²

¹ Семей қаласының Мемлекеттік Медицина Университеті, Семей қ., Қазақстан;

² Координация бойынша директор, обырды алдын алу бойынша Азия-Тынық мұхит ұйымы, Кореялық Обыр Орталығы, Гоянг, Корея

Кіріспе: соңғы 10 жыл ішінде қуықасты безінің қатерлі ісігін диагностикалау, оның нәтижелерін неғұрлым нақты бағалауға қабілетті жаңа әдістері белсенді іздестіруде.

Мақсаты: қуықасты безінің қатерлі ісігін диагностикалау үшін қолданылатын перспективті биомаркерлерді бағалау туралы ғылыми ақпараттарды жүйелі іздестіру.

Материалдар мен әдістер. Ғылыми басылымдарды іздестіру дәлелді медицинаның (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate) және электронды ғылыми кітапханалар (CyberLeninka) деректер базасында жүргізілді. Бастапқыда іздеу уақытының мерзімі 10 жылмен шектелді (2007 жылдың қантар айынан 2017 жылғы қараша айы), алайда, жарияланымдардың шектеулі болуын ескере отырып, іздеуді 15 жылға дейін ұзарту туралы шешім қабылданды (2002 жылдың қантар айынан 2017 жылғы қараша айы).

Бірінші кезеңде іздеу автоматты түрде жүргізілді, одан кейін іздеу «қолмен» жүзеге асырылды, бұл бірқатар әдеби көздерді қосымша анықтауға мүмкіндік берді.

Ғылыми басылымдар шолуына кіріс критерийлері: 1) ағылшын, орыс және испан тілдеріндегі басылымдар; 2) адамдарға жасалған зерттеулер; 3) простата қатерлі ісігінің маңызды клиникалық нәтижелерін зерттеу (жалпы өлім – жітім, обыр-спецификалық өлім – жітім, аурудың прогрессиясыз өмір сүруі).

Кіріс критерийлеріне кірмеген ғылыми басылымдар шолу критерийлеріне кірген жоқ.

Нәтижелер: осы шолуда қамтылған барлық маркерлерді, биопсия немесе простатэктомия көмегімен алынған қуықасты тінінің үлгілерін иммуногистохимиялық зерттеу арқылы анықтауға болады. Қол жетімді әдебиет көздерін талдау аурудың маңызды клиникалық соңын болжауға қабілетті 9 ақуыз молекуласын анықтауға мүмкіндік берді, ол клиникалық зерттеулер барысында анықтады.

Қорытынды: Қолжетімді әдебиеттерге сүйенсек қуықасты безі қатерлі ісігін болжауды бағалауда тіндік биомаркерлердің перспективтілігі жөніндегі басылымдар саны шектеулі, бұл перспективті когортты зерттеудің қажет екеніне негіз болып табылады. Сонымен бірге, әртүрлі функционалдық топтарға жататын ақуыздардың біріккен әсерін орынды бағалау ұсынылады, ол аурудың ағымына және нәтижесіне олардың әсер ету спектрін кеңінен түсінуге және емнің жеке схемасын жасап шығаруға мүмкіндік береді.

Түйінді сөздер: иммуногистохимия, қуықасты безінің қатерлі ісігі, тіндік биомаркерлер, тіршілік ету, өлім-жітім.

Библиографическая ссылка:

Оспанов Е.А., Адълханов 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.

Ospanov E.A., Adylkhanov T.A., Tokanova Sh.E., Semenova Yu.M., Kulabukhova N.S., Dauletyarova M.A., Moore M.A. Immunohistochemistry in the diagnostics of prostate cancer. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2017, 6, pp. 131-146.

Оспанов Е.А., Адълханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Кулабухова Н.С., Даулетьярова М.А., Мур М.А. Қуықасты безінің қатерлі ісігінің диагностикасында иммуногистохимиялық зерттеулер // Ғылым және Денсаулық сақтау. 2017. №6. Б. 131-146.

Введение

По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР), специализированного агентства Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), онкологические заболевания остаются основной причиной смертности во всем мире, не смотря на впечатляющие достижения в области их лечения. Так, в 2012 году глобальная заболеваемость раком выросла до 14 миллионов новых случаев в год (исключая рак кожи, не связанный с меланомой). По прогнозам, в ходе ближайших двух десятков лет этот показатель вырастет до 22 миллионов случаев в год [46]. В том же году, глобальная смертность от онкологических заболеваний составила 8,2 миллиона случаев в год, а ожидаемый прирост в ходе двух ближайших десятилетий достигнет 13 миллионов случаев. Рак предстательной железы (РПЖ) является второй наиболее типичной локализацией рака у мужчин во всем мире (15,0%), после рака легких (16,7%) Эта же локализация рака у мужчин является и основной причиной смертности вследствие онкопатологий [48].

Рак предстательной железы является заболеванием, типичным для образа жизни в индустриально развитых странах мира [47]. Так, в странах Европы заболеваемость раком простаты стоит на первом месте среди всех онкологических новообразований у мужчин и на его долю приходится 22,8% от всех случаев заболеваемости. Однако в общей структуре смертности от злокачественных новообразований у мужчин рак простаты находится на третьем месте (9,5%), уступая раку легких и колоректальному раку [48]. Примечательно, что на долю этого региона приходится большая часть новых случаев рака

предстательной железы (37,5%), выявленных во всем мире и большая часть всех смертей (30%) [46].

В основе выявления рака простаты лежит проведение скрининговых исследований [33]. Традиционно, раннюю диагностику рака предстательной железы проводили путем пальцевого ректального исследования, которое позволяло выявить наличие одного или нескольких узловых образований [42]. Начиная с 2013 года, скрининг на РПЖ в Республике Казахстан проводится путем определения значений простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови [6]. Простат-специфический антиген представляет собой калликреинподобную сериновую протеазу, которая в организме человека синтезируется исключительно эпителиальными клетками предстательной железы и выявляется методом иммунохемилюминесцентного анализа [25]. По своей сути, ПСА является органо-специфическим маркером и его повышенные уровни могут наблюдаться не только при раке предстательной железы, но и ее доброкачественной гиперплазии, простатите и ряде других заболеваний [28].

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. Наиболее активным направлением научного поиска стало исследование ассоциированных молекулярно-биологических маркеров, характеризующих процессы пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза опухолевой ткани. В этом отношении были протестированы такие маркеры, как:

- Маркеры апоптоза (Bcl-2, Bax);
- Маркеры пролиферации (Ki67);
- Ферменты (COX-2, ALDH1A1, MMP9);
- Мутация или экспрессия p53, p16 и p27.

Однако молекулярно-биологические маркеры не нашли своего места в повседневной практике врача-онколога по причине отсутствия проспективных данных об их влиянии на исходы лечения, что еще предстоит уточнить в ходе предстоящих научных исследований [50].

Целью нашего исследования стало проведение систематического поиска научной информации по оценке перспективных биомаркеров, применяемых для диагностики рака предстательной железы.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели, мы провели поиск публикаций в базах данных доказательной медицины (PubMed, Cochrane Library, TripDatabase, ResearchGate). Также, мы проводили поиск информации с использованием специализированных поисковых систем (Google Scholar) и электронных научных библиотек (CyberLeninka). Первоначально временные рамки поиска были ограничены периодом 10 лет (с января 2007 года по ноябрь 2017 года), однако ввиду ограниченного количества публикаций, было принято решение расширить поиск до периода 15 лет (с января 2002 года по ноябрь 2017 года). На первом этапе поиска мы определили следующие поисковые фильтры: публикации на английском, русском и испанском языках, исследования, выполненные на людях. На втором этапе поиска мы определили типы статей (мета-анализ, систематический обзор, когортные исследования [2]), при отсутствии которых учитывались также и публикации результатов исследований случай-контроль [3] и описаний серии случаев. На третьем этапе поиска мы дополнительно сузили его за счет включения только исследований, рассматривающих значимые клинические исходы (общая смертность, раково-специфичная смертность, выживаемость без прогрессирования заболевания). Критериями исключения стало несоответствие публикации вышеупомянутым критериям включения.

Ключевыми словами для поиска стали: «иммуногистохимия», «рак предстательной

железы». Всего было найдено 9047 литературных источников, из которых для последующего анализа были отобраны 47 статей. После окончания этапа автоматического поиска и исключения дублирующихся публикаций, нами был выполнен поиск публикаций «вручную», который позволил дополнительно выявить 4 литературных источника, включенных в настоящий обзор.

Результаты исследования

Благодаря интенсивному поиску информации в базах данных доказательной медицины и специализированных поисковых системах, нам удалось найти только одно исследование высокого методологического качества (мета-анализ), посвященное данной проблеме [51]. Остальные опубликованные исследования принадлежат к разряду описаний серии случаев, нам также удалось найти небольшое количество когортных исследований и несистематических обзоров литературы.

Исследование маркеров апоптоза Bcl-2 и Bax является одним из перспективных направлений в иммуногистохимических исследованиях рака предстательной железы. Белок Bcl-2 отвечает за ингибирование апоптоза, спровоцированного воздействием p53 и другими факторами (назначением цитостатиков). Синтез данного белка кодируется одноименным геном, расположенным на длинном плече 18 хромосомы, который в случае своей гиперэкспрессии начинает выступать в роли онкогена [26]. В свою очередь, Bax является белком-антагонистом для Bcl-2, и отвечает за индуцирование апоптоза [22]. В норме экспрессия Bcl-2 осуществляется только клетками базального слоя эпителия [19]. В доступной литературе существует ряд работ, посвященных оценке эффективности применения Bcl-2 и Bax в диагностике рака предстательной железы.

Так, Concato J. с соавторами доложили о результатах иммуногистохимических исследований 228 мужчин с РПЖ, из которых положительное окрашивание на Bcl-2 наблюдалось у 10% (22 пациента). Проведение статистического анализа у этой когорты пациентов позволило установить, что

экспрессия Vcl-2 была связана с повышенной смертностью ($p=0,02$), наряду с такими традиционными факторами риска, как запущенная стадия заболевания, Глисон 8-10, ПСА >20 нг/мл [14].

Pollack A с соавторами оценили исходы лучевой терапии у 106 пациентов с T1-T3 стадиями аденокарциномы простаты. Гиперэкспрессия Vcl-2 наблюдалась у 16% пациентов, а аномальная экспрессия Вах – у 23%. Проведение анализа выживаемости Каплана-Мейера позволило установить, что нарушения экспрессии Vcl-2 и Вах были связаны с повышенным риском неблагоприятного исхода лечения и не зависели от начального уровня ПСА, цифрового значения индекса Глисона и стадии заболевания [36].

Гиперэкспрессия Vcl-2 служит признаком гормонрезистентности рака предстательной железы и определяется у 65% пациентов из этой категории, в сравнении с 25% пациентов, не получавших гормонотерапию [1]. Изучение экспрессии Vcl-2 имеет практическое применение и служит основой для назначения рибозимов, способных подавлять гиперэкспрессию этого гена [7].

Другим перспективным направлением 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, связывающего инсулиноподобный фактор роста I и II, а также синтез p21, отвечающего за репарацию поврежденной ДНК [4]. Мутация этого гена приводит к неконтролируемой пролиферации клеток и угнетению апоптоза, что может быть связано с высоким метастатическим потенциалом опухоли и развитием гормонрезистентного рака [5].

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 значимо ($p<0,001$) 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 [23].

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 [1]. Примерами такой терапии могут являться препараты вирусных белков, тропных к p53 (аденовирусный опухолевый агент E1B, рекомбинантный аденовирус CN-706) [41].

Исследования экспрессии P16 (также известного как ингибитор циклинзависимой киназы 2A), являются еще одним перспективным направлением в диагностике рака простаты. P16 представляет собой белок-супрессор опухолевого роста, который у человека кодируется геном CDKN2A, расположенным в 9 хромосоме [32]. P16 играет важную роль в регуляции клеточного цикла путем замедления перехода клеток из фазы G1 в S-фазу и, следовательно, действует в качестве супрессора опухолей. С одной стороны, гиперметилирование, мутация или делеция p16 приводят к снижению регуляции гена и могут привести к раку через нарушение регуляции клеточного цикла. И наоборот, активация p16 через ROS-путь, повреждение ДНК или старение приводят к накоплению p16 в тканях, и участвует в старении клеток [38].

Базы данных доказательной медицины содержат ряд свидетельств об экспрессии p16

при раке простаты. В ретроспективном исследовании по типу описания серии случаев Chakravarti A с соавторами провели анализ выживаемости 67 пациентов и установили, что утрата экспрессии p16 была связано со снижением выживаемости пациентов ($P=0,0078$), риском прогрессирования заболевания ($P=0,0007$) и развитием метастазов ($p=0,026$) [13]. Kudahetti SC с соавторами изучили экспрессию трех маркеров клеточного цикла (p16, Rb и p21) у пациентов с локальным раком простаты и установили, что экспрессия p16 была единственным значимым предиктором 10-летней выживаемости пациентов ($p < 0,001$) [24].

Роль циклин-зависимого ингибитора киназы 1B (p27) как перспективного биомаркера при раке предстательной железы изучалась в целом ряде научных публикаций. P27 является ингибитором фермента, который у человека кодируется геном CDKN1B [35]. Он кодирует белок, который принадлежит семейству Cip/Kip циклинзависимых киназ. В свою очередь, этот закодированный белок предотвращает активацию комплексов циклина E-CDK2 или циклина D-CDK4 и контролирует прогрессирование клеточного цикла до фазы G1. Его часто называют белком-ингибитором клеточного цикла, поскольку его основной функцией является остановка или замедление цикла клеточного деления [31]. Мутация этого гена может привести к потере контроля над клеточным циклом, что, в свою очередь, ведет к неконтролируемой клеточной пролиферации [18].

Был также найден ряд публикаций, посвященных оценке эффективности применения P27 в качестве биомаркера при раке предстательной железы. Так, Revelos K с соавторами изучили иммуногистохимическую экспрессию p27(kip1) на группе 130 пациентов с локализованным раком простаты, перенесших радикальную простатэктомию. Авторы отмечают, что экспрессия p27 коррелировала с индексом по шкале Глисон, прорастанием опухоли за пределы капсулы, вовлечением семенных пузырьков, наличием метастазов в тазовых лимфатических узлах, размером опухоли, увеличением объема предстательной железы и уровнем ПСА. При

этом было выявлено наличие статистически значимых связей между низким уровнем экспрессии p27 и вовлечением семенных пузырьков, а также объемом предстательной железы и предоперационным и послеоперационным уровнями ПСА [39]. Vis AN с соавторами провели анализ серии случаев, состоящей из 92 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию по поводу рака предстательной железы. Сниженная экспрессия p27 была независимым фактором прогноза рецидива опухоли ($p < 0,001$) и раково-специфической выживаемости ($p=0,045$), наряду со стадией заболевания и степенью дифференцировки опухоли [45].

Проводились также и исследования по оценке перспективности применения ферментов в качестве предикторов исходов рака предстательной железы. К их числу относят COX-2, MMP-9 и ALDH1A1. Матричная металлопептидаза 9 (MMP-9), также известная как коллагеназа IV типа 92 kDa или желатиназа B (GELB), представляет собой матрицу в классе ферментов, принадлежащих к семейству цинк-металлопротеиназ, которые в физиологических условиях участвуют в деградации внеклеточного матрикса (например, эмбриональное развитие, ангиогенез, заживление ран, миграция клеток, процессы обучения и память) [30]. MMP-9 секретируются в качестве неактивного протеина, которые активируется в процессе расщепления внеклеточными протеиназами [44].

Было найдено несколько литературных источников, посвященных оценке перспективности MMP-9 как прогностического фактора при раке простаты. Так, Boxler S с соавторами провели иммуногистохимические исследования на образцах тканей, полученных в результате радикальной простатэктомии, выполненной по поводу локального рака предстательной железы у 278 пациентов. Из числа всех исследованных биомаркеров, только повышенная экспрессия MMP-9 показала статистически значимый результат в плане повышения общей выживаемости, раково-специфической выживаемости и отсутствия рецидивов [10]. В мета-анализе, посвященном изучению прогностического

значения тканевых биомаркеров при раке простаты, Zhao L с соавторами показали, что MMP-9 является одним из трех потенциально перспективных маркеров для оценки общей выживаемости, раково-специфичной выживаемости и выживаемости без прогрессирования заболевания [51].

COX-2 (Циклооксигеназа-2) является другим биомаркером, чья прогностическая эффективность в отношении рака предстательной железы изучалась в ходе клинических исследований. COX-2 представляет собой фермент, который у человека кодируется геном PTGS2, расположенным в 1 хромосоме [20]. COX-2 участвует в превращении арахидоновой кислоты в простагландин H₂, один из важных предшественников простаглицина. В физиологических условиях COX-2 не секретируется, начало его секреции обычно связано с воспалительной реакцией или канцерогенезом [29].

Richardson E с соавторами изучали экспрессию COX-2 у 59 пациентов с раком предстательной железы, из числа которых метастазы спустя 10 лет после установления клинического диагноза отмечались у 32 и отсутствовали у 27. Экспрессия COX-2 была сильнее выражена у пациентов с метастазами и отмечалась в эпителиальных клетках и стромальных элементах опухоли, по сравнению с неметастатическими раками ($p < 0,0001$). Высокая интенсивность окрашивания COX-2 была значимо связана со смертью от рака предстательной железы [40].

Bin W с соавторами провели исследование, целью которого было определение клинико-патологического и прогностического значения COX-2 у 20 пациентов с раком предстательной железы. Иммуногистохимия для определения экспрессии белка COX-2 проводилась на 88 образцах тканей. Авторы отмечают, что высокая экспрессия COX-2 коррелировала с оценкой по шкале Глисона ($p=0,009$), стадией опухоли ($p=0,012$) и состоянием лимфатических узлов ($p=0,036$). Кроме того, пациенты с выраженной экспрессией COX-2 демонстрировали более низкие показатели выживаемости без рецидива заболевания ($p=0,014$) и общей выживаемости ($p=0,047$), чем пациенты с низким уровнем экспрессии

COX-2. Однофакторный и многофакторный дисперсионные анализы показали, что степень экспрессии COX-2 является независимым прогностическим фактором для оценки выживаемости пациентов [8].

ALDH1A1 принадлежит к семейству белков альдегиддегидрогеназ и является еще одним биомаркером, в отношении которого проводилось изучение эффективности в диагностике рака предстательной железы. Альдегиддегидрогеназа является вторым ферментом основного окислительного пути алкогольного обмена [34]. Li T с соавторами провели исследование, целью которого было определение клинического значения ALDH1A1 в диагностике РПЖ. Экспрессия ALDH1A1 анализировалась в 18 образцах нормальной предстательной железы и в 163 образцах рака. Иммуногистохимический анализ нормальных тканей предстательной железы показал, что клетки слабо секретируют ALDH1A1. Однако в образцах опухолевых тканей повышенная экспрессия ALDH1A1 была обнаружена в эпителиальных клетках секреторного типа и в популяции нейроэндокринных клеток. Более того, высокая экспрессия ALDH1A1 положительно коррелировала с оценкой по шкале Глисона ($p=0,01$) и стадией заболевания ($p=0,01$) и отрицательно коррелировала с общей выживаемостью и раково-специфической выживаемостью пациентов ($p=0,00093$ и $p=0,00017$, соответственно) [27].

Пожалуй, Ki-67 остается одним из наиболее популярных биомаркеров в диагностике онкозаболеваний. Его прогностическая значимость была наиболее детально изучена у пациентов с раком молочной железы [43;49]. По сути, Ki-67 представляет собой ядерный белок, который связан с процессом клеточной пролиферации. Кроме того, он связан с транскрипцией рибосомальной РНК [12] и его инактивация приводит к ингибированию ее синтеза [37]. Во время интерфазы антиген Ki-67 может быть обнаружен исключительно в ядре клетки, тогда как в фазу митоза большая часть белка перемещается на поверхность хромосом [15]. Белок Ki-67 присутствует во всех активных фазах клеточного цикла (G₁, S, G₂ и фазе митоза), но отсутствует в покоящихся клетках (G₀) [11]. Содержание Ki-

67 в клетках заметно увеличивается во время прохождения клетки через S-фазу клеточного цикла [16].

Было найдено несколько исследований по оценке перспективности применения Ki-67 в качестве прогностического фактора при раке простаты. В своем исследовании Dunsmuir WD 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. Авторы отмечают, что гиперэкспрессия MIB-1 отмечалась среди наиболее низкодифференцированных опухолей с запущенной стадией. Проведение логистического регрессионного анализа не позволило подтвердить его прогностическое значение в определении M-стадии и T-стадии рака простаты. В статье делается вывод, что учитывая потенциал MIB-1 как биомаркера при РПЖ, необходимо проведение дополнительных исследований для определения его прогностической роли в отношении данного онкозаболевания [17].

Khog LY с соавторами изучили возможность использования гиперэкспрессии Ki-67 для оценки прогрессирования рака предстательной железы на когорте, состоящей из 478 пациентов. Проведение регрессионного анализа позволило установить, что гиперэкспрессия Ki-67 значимо связана с развитием отдаленных метастазов ($p < 0,0001$), раково-специфической смертностью ($p = 0,0007$) и общей смертностью ($p = 0,01$) [21]. Vorre 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 [9].

Обсуждение результатов

Целью данного исследования являлась оценка прогностического значения тканевых биомаркеров в определении исходов рака предстательной железы. В настоящее время в

Республике Казахстан простат-специфический антиген является единственным широко используемым биомаркером в диагностике рака предстательной железы [6]. Его уровень является непрерывным параметром: чем выше значение, тем больше вероятность рака предстательной железы. Так, существует только 6,6% вероятность рака простаты, если уровень ПСА составляет 0-0,5 нг/мл и 26,9% вероятность рака простаты, если уровень ПСА колеблется в пределах 3,1-4,0 нг/мл. В то же время, не существует единого мнения относительно того, что является верхней границей нормы, но, в целом, концентрация до 4,0 нг/мл считается нормальной [5].

Поскольку роль простат-специфического антигена в диагностике рака предстательной железы является неоспоримой, данный обзор посвящен оценке новых перспективных биомаркеров, еще не нашедших своего применения в повседневной клинической практике онкоурологии. Все маркеры, включенные в данный обзор, могут определяться при помощи иммуногистохимических исследований образцов тканей предстательной железы, полученных при помощи биопсии или простатэктомии. Анализ доступных литературных источников позволил нам выявить 9 белковых молекул, чья способность предсказывать значимые клинические исходы заболевания (выживаемость и смертность) оценивалась в ходе клинических исследований.

Необходимо отметить, что наиболее целесообразным с клинической точки зрения является исследование биомаркеров в тканях, полученных при помощи биопсии, а не простатэктомии. Причиной этого служит тот факт, что простатэктомия сама по себе оказывает модифицирующее действие на исходы заболевания и образцы тканей, полученные с ее помощью, не позволяют в полной мере судить о течении заболевания и его исходах [51]. В этой связи необходимо отметить, что лишь 5 исследований, включенных в данный обзор, основывались на исследовании материалов, полученных при помощи биопсии.

В целом, те из белковых молекул, которые способствуют инвазии тканей и развитию

метастазов (ALDH1A1, Vcl-2, Ki-67, p53, p16, MMP-9), оказывают и наиболее сильное влияние на прогноз рака простаты. При этом, повышенный уровень ALDH1A1 оказывает значимое влияние как на общую смертность ($P=0,0066$), так и на раково-специфичную смертность ($P=0,0062$) [27]. Гиперэкспрессия биомаркера COX-2, способствующего ангиогенезу, значимо связана с худшим прогнозом в отношении раково-специфичной смертности и выживаемости без прогрессирования заболевания [8].

Однако для того, чтобы вынести окончательное суждение о перспективах использования тканевых биомаркеров в клинической практике, необходимо дополнительное проведение проспективных когортных исследований, основанных на большем количестве образцов тканей предстательной железы, полученных с использованием биопсии.

Заключение

Рак предстательной железы является заболеванием, чья актуальность будет только возрастать в перспективе ближайших десятилетий. Это, 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. В доступной литературе существует ограниченное количество публикаций по перспективам использования тканевых биомаркеров для оценки прогнозов рака предстательной железы, что обосновывает необходимость проведения проспективных когортных исследований. Также, представляется целесообразной оценка сочетанного воздействия белков, принадлежащих к различным

функциональным группам, что позволит расширить понимание спектра их воздействия на течение и исходы заболевания и создаст условия для разработки индивидуализированных схем лечения.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов

Е. Оспанов, Ю. Семенова, Ш. Токанова, М. Даулетьярова и Н. Кулабухова провели поиск и отбор статей для включения в обзор, подготовили первоначальный текст обзора, который был дополнен и исправлен Т. Адылхановым и М. Муром.

Авторы не получали никакого финансирования для проведения данного исследования.

Данное исследование выполнено в рамках диссертационной работы Е. Оспанова на соискание степени PhD.

Литература:

1. Бирюков В.А., Корякин О.Б., Свиридова Т.В. Лечение гормонорезистентного рака предстательной железы // Российский онкологический журнал. 2005. № 4. С. 46—50
2. Гржибовский А.М., Иванов С.В. Когортные исследования в здравоохранении // Наука и здравоохранение. 2015. №3. С. 5-16
3. Гржибовский А.М., Иванов С.В., Горбатова М.А. Исследования типа «случай-контроль» в здравоохранении // Наука и Здравоохранение. 2015. № 4. С. 5-17.
4. Зезеров Е.Г. Гормональные и молекулярно-биологические факторы патогенеза рака предстательной железы // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 2. С. 174—181
5. Пожарский К.М., Леeman Е.Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров при онкологических заболеваниях // Материалы III Съезда онкологов и радиологов стран СНГ, Минск, 25-28 мая 2004 г. С. 113—116
6. Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан № 8 от 8 января 2013 года «О внедрении скрининга на раннее выявление рака пищевода, желудка, печени и предстательной железы в пилотных регионах. Доступно: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31315056 (по состоянию на 25.11.2017 г.)

7. Фильченков Ф.А. Терапевтическое использование модуляторов апоптоза в онкологической практике: реалии и перспективы // «Онкология XXI»: Труды науч.-практ. конф., Киев, 9-10 октября 2003 г. С. 10.
8. Bin W., He W., Feng Z., Xiangdong L., Yong C., Lele K., Hongbin Z., Honglin G. Prognostic relevance of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in Chinese patients with prostate cancer. *Acta Histochem* 2011;113:131–6
9. 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;1:268–75
10. Boxler S., Djonov V., Kessler T.M., Hlushchuk R., Bachmann L.M., Held U., Markwalder R., Thalmann G.N. Matrix metalloproteinases and angiogenic factors: predictors of survival after radical prostatectomy for clinically organ-confined prostate cancer? *Am J Pathol.* 2010;177:2216–24
11. Bruno S., Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Proliferation* 1992; 25 (1): 31–40
12. 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; 206 (3): 624–35
13. Chakravarti A., Heydon K., Wu C.L., Hammond E., Pollack A., Roach M., Wolkov H., Okunieff P., Cox J., Fontanesi J., Abrams R., Pilepich M., Shipley W. Loss of p16 expression is of prognostic significance in locally advanced prostate cancer: an analysis from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10. *J Clin Oncol* 2003;21:3328–34
14. Concato J., Jain D., Li W.W., Risch H.A., Uchio E.M., Wells C.K. Molecular markers and mortality in prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Dec;100(6):1259-63.
15. Cuylen S., Blaukopf C., Politi A.Z., Müller-Reichert T., Neumann B., Poser I., Ellenberg J., Hyman A.A., Gerlich D.W. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature* 2016; 535 (7611): 308–12
16. Darzynkiewicz Z., Zhao H., Zhang S., Lee M.Y., Lee E.Y., Zhang Z. Initiation and termination of DNA replication during S phase in relation to cyclins D1, E and A, p21WAF1, Cdt1 and the p12 subunit of DNA polymerase δ revealed in individual cells by cytometry. *Oncotarget* 2015; 6 (14): 11735–50
17. Dunsmuir W.D., Gillett C.E., Meyer L.C., Young M.P., Corbishley C., Eeles R.A., Kirby R.S. Molecular markers for predicting prostate cancer stage and survival. *BJU Int* 2000;86:869–7
18. Fero M.L., Rivkin M., Tasch M., Porter P., Carow C.E., Firpo E., Polyak K., Tsai L.H., Broudy V., Perlmutter R.M., Kaushansky K., Roberts J.M. A syndrome of multiorgan hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility in p27(Kip1)-deficient mice. *Cell* 1996;85 (5): 733–44
19. Gleave M.E., Miyake H., Goldie J., Nelson C., Tolcher A. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology.* 1999 Dec;54(6A Suppl):36-46
20. Hla T., Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1992; U.S.A. 89 (16): 7384–8
21. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth H.M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V., Byhardt R.W., Rotman M., Hanks G.E., Sandler H.M., Pollack A. 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;27:3177–84
22. Krajewska M., Krajewski S., Epstein J.I., Shabaik A., Sauvageot J., Song K., Kitada S., Reed J.C. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. *Am J Pathol.* 1996 May;148(5):1567-76
23. Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W., Cooper C.S., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int* 2009;104:20–4
24. Kudahetti S.C., Fisher G., Ambroisine L., Prowse D., Kattan M.W., Foster C.S., Møller H., Oliver T., Fletcher A., Cooper C., Reuter V., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. Immunohistochemistry for p16, but not Rb or p21, is an independent predictor of prognosis in

conservatively treated, clinically localised prostate cancer. *Pathology* 2010;42:519–23

25. Lavi A., Cohen M. Prostate cancer early detection using PSA – current trends and recent updates. *Harefuah*. 2017 Mar;(3):185-188

26. Lipponen P., Vesalainen S. Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in prostatic adenocarcinoma is related to tumor malignancy. *Prostate*. 1997 Jun 15;32(1):9-15

27. Li T., Su Y., Mei Y., Leng Q., Leng B., Liu Z., Stass S.A., Jiang F. ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of prostate cancer patients' outcome. *Lab Invest* 2010;90:234–44

28. Mahal B.A., Chen Y.W., Muralidhar V., Mahal A.R., Choueiri T.K., Hoffman K.E., Hu J.C., Sweeney C.J., Yu J.B., Feng F.Y., Kim S.P., Beard C.J., Martin N.E., Trinh Q.D., Nguyen P.L. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1098-1104

29. Menter D.G., Schilsky R.L., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward. *Clin. Cancer Res* 2010; 16 (5): 1384–90

30. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry* 1999;274 (31): 21491–4

31. Nakayama K., Ishida N., Shirane M., Inomata A., Inoue T., Shishido .N, Horii I., Loh D.Y., Nakayama K. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* 1996; 85 (5): 707–20

32. Nobori T., Miura K., Wu D.J., Lois A., Takabayashi K., Carson D.A. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368 (6473): 753–6

33. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Prostate Cancer Screening. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/>

34. Pereira F., Rosenmann E., Nylén E., Kaufman M., Pinsky L., Wrogemann K. The 56 kDa androgen binding protein is an aldehyde dehydrogenase. *Biochem Biophys. Res. Commun* 1991;175 (3): 831–8

35. Polyak K., Lee M.H., Erdjument-Bromage H., Koff A., Roberts J.M., Tempst P., Massagué J. Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 2004; 78 (1): 59–66

36. Pollack A., Cowen D., Troncso P., Zagars G.K., von Eschenbach A.C., Meistrich M.L., McDonnell T. Molecular markers of outcome after radiotherapy in patients with prostate carcinoma: Ki-67, bcl-2, bax, and bcl-x. *Cancer* 2003;97:1630–8

37. Rahmanzadeh R., Hüttmann G., Gerdes J., Scholzen T. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif* 2007; 40 (3): 422–30

38. Rayess H., Wang M.B., Srivatsan E.S. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *International Journal of Cancer* 2012;130 (8): 1715–25

39. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A., Scorilas A., Papanastasiou P., Tenta R., Koutsilieris M. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In vivo* 2005;19:911–20

40. Richardsen E., Uglehus R.D., Due J., Busch C., Busund L.T. COX-2 is overexpressed in primary prostate cancer with metastatic potential and may predict survival. A comparison study between COX-2, TGF-beta, IL-10 and Ki67. *Cancer Epidemiol* 2010;34:316–22

41. 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;53:574–80

42. Sivaraman A. Bhat KRS. Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective. *Indian J Surg Oncol*. 2017 Jun;8(2):160-168

43. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E., Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G., Ameye L., Anderson M., Lluch A., Gnant M., Goldhirsch A., Di Leo A., Barnadas A., Cortes-Funes H., Piccart M., Crown J. 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; 51 (12): 1481–9

44. Van den Steen P.E., Dubois B., Nelissen, I., Rudd P.M., Dwek R.A., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37(6): 375–536

45. Vis A.N., Noordzij M.A., Fitoz K., Wildhagen M.F., Schroder F.H., van der Kwast T.H. Prognostic value of cell cycle proteins p27(kip1) and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. *Br J Urol* 2000;164:2156–61

46. WHO (2011). Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva: WHO. Доступ: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (дата посещения: 25.11.2017)

47. WHO (2013). The top 10 causes of death. Доступно: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (дата посещения: 25.11.2017)

48. World Cancer Report. 2014. С. 17. Доступно: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (дата посещения: 25.11.2017)

49. 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; 11 (2): 174–83

50. Zelefsky M.J., Eastham J.A., Sartor A.O. Cancer of the prostate. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1220-71

51. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Jun;23(6):1047-54

References:

1. Biryukov V.A., Koryakin O.B., Sviridova T.V. Lechenie gormonorezistentnogo raka predstatelnoy zhelezyi [The treatment of hormone resistant prostate cancer]. *Ross. onkol. Zhur* [Russian journal of oncology]. 2005. № 4. pp. 46–50 [in Russian]

2. Grijbovski A.M., Ivanov S.V. Kogortnyie issledovaniya v zdravookhraneni [Cohort studies

in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015, 3, pp. 5-16 [in Russian]

3. Grijbovski A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A. Issledovaniya tipa «sluchay-kontrol» v zdravookhraneni [Case-control studies in health sciences]. *Nauka i Zdravookhranenie* [Science & Healthcare]. 2015. № 4. pp. 5-17. [in Russian]

4. Zezerov E. G. Gormonalnyie i molekulyarno-biologicheskie faktoryi patogeneza raka predstatelnoy zhelezyi [Hormonal and molecular-biological factors of pathogenesis of prostate cancer]. *Voprosy onkologii* [Problems in Oncology]. 2001 (47). № 2. pp. 174–181 [in Russian]

5. Pozharskiy K.M., Leeman E.E. Prognosticheskoe i predskazatelnoe znachenie immunogistohimicheskikh markerov pri onkologicheskikh zbolevaniyah [Prognostic and predictive significance of immunohistochemical markers in oncological disorders]. *Mater. III S'ezda onkol. i radiol. stran SNG*, Minsk [Abstract book of the Third Congress of Oncologists and Radiologists of CIF]. Minsk 2004. May, 25-28. pp. 113–116 [in Russian]

6. Prikaz i.o. Ministra zdravookhraneniya Respubliki Kazahstan № 8 ot 8 yanvarya 2013 goda «O vnedrenii skringinga na rannee vyyavlenie raka pishevoda, zheludka, pecheni i predstatelnoy zhelezyi v pilotnyih regionah [Order of the acting Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. 8 of January 8, 2013 “On the introduction of screening for early detection of esophageal, stomach, liver and prostate cancers in pilot regions”] [in Russian]. Available at: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31315056 (date of access 25.11.2017)

7. Filchenkov F.A. Terapevticheskoe ispolzovanie modulyatorov apoptoza v onkologicheskoy praktike: realii i perspektivy. «Onkologiya XXI»: *Trudy nauch.-prakt. Konf.* [“Oncology XXI”: Abstract book of scientific conference]. Kiev. 2003, October 9–10. P. 10 [in Russian]

8. Bin W., He W., Feng Z., Xiangdong L., Yong C., Lele K., Hongbin Z., Honglin G. Prognostic relevance of cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in Chinese patients with prostate cancer. *Acta Histochem* 2011;113:131–6

9. 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;1:268–75

10. Boxler S., Djonov V., Kessler T.M., Hlushchuk R., Bachmann L.M., Held U., Markwalder R., Thalmann G.N. Matrix metalloproteinases and angiogenic factors: predictors of survival after radical prostatectomy for clinically organ-confined prostate cancer? *Am J Pathol* 2010;177:2216–24

11. Bruno S., Darzynkiewicz Z. Cell cycle dependent expression and stability of the nuclear protein detected by Ki-67 antibody in HL-60 cells. *Cell Proliferation.* 1992; 25 (1): 31–40

12. 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; 206 (3): 624–35

13. Chakravarti A., Heydon K., Wu C.L., Hammond E., Pollack A., Roach M., Wolkov H., Okunieff P., Cox J., Fontanesi J., Abrams R., Pilepich M., Shipley W. Loss of p16 expression is of prognostic significance in locally advanced prostate cancer: an analysis from the Radiation Therapy Oncology Group protocol 86-10. *J Clin Oncol.* 2003;21:3328–34

14. Concato J., Jain D., Li W.W., Risch H.A., Uchio E.M., Wells C.K. Molecular markers and mortality in prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Dec;100(6):1259-63.

15. Cuylen S., Blaukopf C., Politi A.Z., Müller-Reichert T., Neumann B., Poser I., Ellenberg J., Hyman A.A., Gerlich D.W. Ki-67 acts as a biological surfactant to disperse mitotic chromosomes. *Nature.* 2016; 535 (7611): 308–12

16. Darzynkiewicz Z., Zhao H., Zhang S., Lee M.Y., Lee E.Y., Zhang Z. Initiation and termination of DNA replication during S phase in relation to cyclins D1, E and A, p21WAF1, Cdt1 and the p12 subunit of DNA polymerase δ revealed in individual cells by cytometry. *Oncotarget.* 2015; 6 (14): 11735–50

17. Dunsmuir W.D., Gillett C.E., Meyer L.C., Young M.P., Corbishley C., Eeles R.A., Kirby R.S. Molecular markers for predicting prostate cancer stage and survival. *BJU Int.* 2000;86:869–7

18. Fero M.L., Rivkin M., Tasch M., Porter P., Carow C.E., Firpo E., Polyak K., Tsai L.H., Broudy V., Perlmutter R.M., Kaushansky K., Roberts J.M. A syndrome of multiorgan

hyperplasia with features of gigantism, tumorigenesis, and female sterility in p27(Kip1)-deficient mice. *Cell.* 1996;85 (5): 733–44

19. Gleave M.E., Miyake H., Goldie J., Nelson C., Tolcher A. Targeting bcl-2 gene to delay androgen-independent progression and enhance chemosensitivity in prostate cancer using antisense bcl-2 oligodeoxynucleotides. *Urology.* 1999 Dec;54(6A Suppl):36–46

20. Hla T., Neilson K. Human cyclooxygenase-2 cDNA. *Proc. Natl. Acad. Sci* 1992; U.S.A. 89 (16): 7384–8

21. Khor L.Y., Bae K., Paulus R., Al-Saleem T., Elizabeth Hammond M., Grignon D.J., Che M., Venkatesan V., Byhardt R.W., Rotman M., Hanks G.E., Sandler H.M., Pollack A. 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;27:3177–84.

22. Krajewska M., Krajewski S., Epstein J.I., Shabaik A., Sauvageot J., Song K., Kitada S., Reed J.C. Immunohistochemical analysis of bcl-2, bax, bcl-X, and mcl-1 expression in prostate cancers. *Am J Pathol.* 1996 May;148(5):1567-76

23. Kudahetti S., Fisher G., Ambroisine L., Foster C., Reuter V., Eastham J., Møller H., Kattan M.W., Cooper C.S., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. p53 immunohistochemistry is an independent prognostic marker for outcome in conservatively treated prostate cancer. *BJU Int* 2009;104:20–4

24. Kudahetti S.C., Fisher G., Ambroisine L., Prowse D., Kattan M.W., Foster C.S., Møller H., Oliver T., Fletcher A., Cooper C., Reuter V., Scardino P., Cuzick J., Berney D.M. Immunohistochemistry for p16, but not Rb or p21, is an independent predictor of prognosis in conservatively treated, clinically localised prostate cancer. *Pathology.* 2010;42:519–23

25. Lavi A., Cohen M. Prostate cancer early detection using PSA – current trends and recent updates. *Harefuah.* 2017 Mar;(3):185-188

26. Lipponen P., Vesalainen S. Expression of the apoptosis suppressing protein bcl-2 in prostatic adenocarcinoma is related to tumor malignancy. *Prostate.* 1997 Jun 15;32(1):9-15

27. Li T., Su Y., Mei Y., Leng Q., Leng B., Liu Z., Stass S.A., Jiang F. ALDH1A1 is a marker for malignant prostate stem cells and predictor of

prostate cancer patients' outcome. *Lab Invest* 2010;90:234–44

28. Mahal B.A., Chen Y.W., Muralidhar V., Mahal A.R., Choueiri T.K., Hoffman K.E., Hu J.C., Sweeney C.J., Yu J.B., Feng F.Y., Kim S.P., Beard C.J., Martin N.E., Trinh Q.D., Nguyen P.L. Racial disparities in prostate cancer outcome among prostate-specific antigen screening eligible populations in the United States. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1098-1104

29. Menter D.G., Schilsky R.L., DuBois R.N. Cyclooxygenase-2 and cancer treatment: understanding the risk should be worth the reward. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16(5): 1384–90

30. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *The Journal of Biological Chemistry.* 1999;274 (31): 21491–4

31. Nakayama K., Ishida N., Shirane M., Inomata A., Inoue T., Shishido N., Horii I., Loh D.Y., Nakayama K. Mice lacking p27(Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell.* 1996; 85 (5): 707–20

32. Nobori T., Miura K., Wu D.J., Lois A., Takabayashi K., Carson D.A. Deletions of the cyclin-dependent kinase-4 inhibitor gene in multiple human cancers. *Nature* 1994; 368 (6473): 753–6

33. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Prostate Cancer Screening. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2017. Доступно: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65945/>

34. Pereira F., Rosenmann E., Nylén E., Kaufman M., Pinsky L., Wroegemann K. The 56 kDa androgen binding protein is an aldehyde dehydrogenase. *Biochem Biophys. Res. Commun* 1991;175 (3): 831–8

35. Polyak K., Lee M.H., Erdjument-Bromage H., Koff A., Roberts J.M., Tempst P., Massagué J. Cloning of p27Kip1, a cyclin-dependent kinase inhibitor and a potential mediator of extracellular antimitogenic signals. *Cell* 2004; 78 (1): 59–66

36. Pollack A., Cowen D., Troncso P., Zagars G.K., von Eschenbach A.C., Meistrich M.L., McDonnell T. Molecular markers of outcome after radiotherapy in patients with prostate carcinoma: Ki-67, bcl-2, bax, and bcl-x. *Cancer.* 2003;97:1630–8

37. Rahmzadeh R., Hüttmann G., Gerdes J., Scholzen T. Chromophore-assisted light

inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif* 2007; 40 (3): 422–30

38. Rayess H., Wang M.B., Srivatsan E.S. Cellular senescence and tumor suppressor gene p16. *International Journal of Cancer* 2012;130 (8): 1715–25

39. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A., Scorilas A., Papanastasiou P, Tenta R., Koutsilieris M. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In vivo* 2005;19:911–20

40. Richardsen E., Uglehus R.D., Due J., Busch C., Busund L.T. COX-2 is overexpressed in primary prostate cancer with metastatic potential and may predict survival. A comparison study between COX-2, TGF-beta, IL-10 and Ki67. *Cancer Epidemiol.* 2010;34:316–22

41. 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;53:574–80

42. Sivaraman A., Bhat K.R.S. Screening and Detection of Prostate Cancer-Review of Literature and Current Perspective. *Indian J Surg Oncol.* 2017. Jun;8(2):160-168

43. Sonnenblick A., Francis P.A., Azim H.A., de Azambuja E. Nordenskjöld B., Gutiérrez J., Quinaux E., Mastropasqua M.G., Ameye L., Anderson M., Lluch A., Gnant M., Goldhirsch A., Di Leo A., Barnadas A., Cortes-Funes H., Piccart M., Crown J. 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; 51 (12): 1481–9

44. Van den Steen, Nelissen I.; Rudd P.M.; Dwek R.A. Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9). *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2002; 37(6): 375–536

45. Vis AN, Noordzij MA, Fitoz K, Wildhagen MF, Schroder FH, van der Kwast TH. Prognostic value of cell cycle proteins p27(kip1) and MIB-1, and the cell adhesion protein CD44s in surgically treated patients with prostate cancer. *Br J Urol* 2000;164:2156–61

46. WHO (2011). Global Status Report on Non-Communicable Diseases 2010. Geneva: WHO. Available at: http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (date of access: 25.11.2017)
47. WHO (2013). The top 10 causes of death. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (date of access: 25.11.2017)
48. World Cancer Report. — 2014. — С. 17. Available at: <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014> (date of access: 25.11.2017)
49. 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; 11 (2): 174–83
50. Zelefsky M.J., Eastham J.A., Sartor A.O: Cancer of the prostate. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1220-71.
51. Zhao L., Yu N., Guo T., Hou Y., Zeng Z., Yang X., Hu P., Tang X., Wang J., Liu M. Tissue biomarkers for prognosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014 Jun;23(6):1047-54

Контактная информация:

Оспанов Ерлан – PhD докторант кафедры онкологии Государственного медицинского университета г. 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: 877470520980