

Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров

Ю.Г. Аляев, Е.А. Безруков, П.А. Шестиперов

Урологическая клиника ММА им. И.М. Сеченова

MOLECULAR PATHOLOGY OF PROSTATE CANCER: DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC VALUE OF MAJOR MARKERS

Yu.G. Alyaev, Ye.A. Bezrukov, P.A. Shestiperov

Clinic of Urology, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Prostate cancer is well-known to be a multifactorial disease and this explains the baffling complexity of its study. Novel advances in molecular medicine have permitted detection of considerable molecular changes underlying the development of prostate cancer. Unfortunately, emerging "pure scientific" findings have left far behind their clinical use and prostatic-specific antigen (PSA) still remains the only achievement in molecular pathology that has found wide clinical application. This review discusses the most significant and clinically relevant advances in molecular pathology with respect to prostate cancer.

Биомаркерная диагностика рака предстательной железы (РПЖ) не является инновационной методикой в урологии, ее история насчитывает уже три четверти века. Еще в 1938 г. А.В. Gutman и соавт. [1] отметили значительное повышение уровня кислой фосфатазы сыворотки крови у мужчин с метастазами РПЖ. В дальнейшем был разработан более точный метод определения простатспецифической субфракции кислой фосфатазы (ПКФ). Несмотря на невысокую чувствительность и специфичность (повышение ПКФ в 70–80% случаев сопутствовало метастатическому РПЖ и лишь в 10–30% — локализованному), этот биомаркер на протяжении почти полувека являлся основным в «арсенале» уролога. В период с 1966 по 1971 г. несколькими научными группами независимо друг от друга была проведена серия работ по выделению белков, специфичных для ткани предстательной железы [2–5]. Обнаруженные в их ходе маркеры (р30, гамма-семинопротеин, Е1-антиген) использовались поначалу только в судебно-медицинской практике при расследовании преступлений на сексуальной почве. В 1979 г. М.С. Wang и соавт. [6] сделали предположение, что все упомянутые выше маркеры являются попросту разными описаниями одного и того же белка, названного впоследствии простатспецифическим антигеном (ПСА) [6]. Тогда же было доказано, что ПСА свойственна исключительно простатическая локализация, причем его уровень был повышен при доброкачественной гиперплазии и РПЖ. В 1986 г. FDA в США лицензирован первый коммерческий метод определения ПСА сыворотки крови, в 1987 г. показана возможность его использования в качестве скринингового маркера РПЖ [7], а в начале 90-х годов реализованы первые скрининговые программы. Их введение принесло в целом положительные результаты: выявляемость заболевания

возросла на 82% [8], специфическая смертность снизилась с 8,9 до 4,9%, частота развития отдаленных метастазов — с 27,3 до 13,4% [9]. В то же время скрининг с применением ПСА имеет и массу недостатков. В частности, причиной повышения уровня ПСА является не только аденокарцинома, но и доброкачественная гиперплазия простаты, хронический и острый простатит, массаж железы, недавняя эякуляция, биопсия, оперативное вмешательство на простате, что говорит о невысокой специфичности метода. Кроме того, в 20–40% случаев РПЖ уровень ПСА не превышает принятой в настоящее время нормы 4 нг/мл [10, 11]. Для решения данной проблемы многими специалистами было предложено снизить пороговое значение ПСА с 4 до 2,5 нг/мл [12, 13]. Однако это сопряжено с определенными трудностями: в настоящее время в США около 3 млн мужчин имеют уровень ПСА выше 4 нг/мл, столько же — от 2,5 до 4,0 нг/мл. Таким образом, снижение порогового значения ПСА до 2,5 нг/мл привело бы к двукратному увеличению числа случаев, подозрительных на РПЖ — до 6 млн [14]. Это повлечет за собой не только известные экономические проблемы, но и усугубит ситуацию с гипердиагностикой заболевания. Ряд специалистов считают, что подобный детальный скрининг ведет в основном к выявлению клинически незначимых форм рака, и в результате на лечение направляются пациенты, которым оно на самом деле не требуется. Исследования естественного течения РПЖ стадий T1–T2 (а в России в структуре заболеваемости РПЖ таких пациентов треть) показали, что у 83% пациентов в течение первых 10–15 лет наблюдения не развивается клинически значимого заболевания, а увеличение специфической смертности отмечается лишь после 15 лет наблюдения [15]. Тем не менее в последние годы в экономически развитых странах наблюда-

ется тенденция к старению населения, что приводит к выявлению как клинически значимых, так и латентных форм РПЖ.

Таким образом, для определения тактики ведения больного с локализованным РПЖ важное значение имеет не только своевременное выявление заболевания, но и возможность прогнозировать дальнейшее его течение, выявление потенциально агрессивных его форм. Единственный широко используемый ныне маркер — ПСА — эффективен для определения прогноза после проведенной лучевой терапии или простатэктомии, но не способен помочь урологу определить, когда следует и следует ли вообще начинать лечение. В свете вышесказанного необходимость поиска и внедрения в клиническую практику новых, более чувствительных, специфичных и прогностически эффективных маркеров РПЖ не вызывает сомнений. «Идеальный» маркер должен соответствовать, по нашему мнению, следующим критериям:

- возможность проведения анализа максимально простым, удобным, желательно неинвазивным способом без причинения неудобств пациенту;
- максимальная нозологическая и органоспецифичность;
- прогностическая значимость, что подразумевает вовлеченность маркера в патогенез прогрессии рака (многие маркеры являются лишь ее следствием);
- строгая корреляция с эффективностью лечения.

Современные методы изучения биомаркеров

Протеомика¹. Основной целью протеомики является изучение совокупности белков человека (протеома). Толчком к развитию протеомики послужили результаты международной программы по исследованию генома человека: было картировано около 22 тыс. генов, в то время как предположительное число белков человека насчитывает порядка 400 тыс. Таким образом, протеом, неразрывно связанный с геномом, отличается от него значительно меньшим постоянством и варьирует от клетки к клетке. Такая вариабельность обусловлена альтернативным сплайсингом и посттрансляционной модификацией белков.

Протеомика включает следующие направления: разделение белков, их качественное и количественное определение, структурная протеомика, анализ функции и взаимодействия белков на различных уровнях. Для исследований используются самые эффективные на сегодняшний день методы: масс-спектрометрия, жидкостная хроматография, 2-D гель-электрофорез, рентгенокристаллография, ЯМР-спектроскопия и др. [17].

Метод ДНК-микроматриц. Данный метод заключается в создании ДНК-микроматрицы, т.е. нанесении участков ДНК на твердую поверхность (например, пластик, силикон или стекло) в определенной последовательности с дальнейшим изучением их экспрессии.

Протеомика и метод ДНК-микроматриц позволили сравнить состав белков и экспрессию различных генов в нормальной ткани и при гиперплазии и аденокарциноме предстательной железы. На данный момент выявлено значительное количество биомаркеров РПЖ, которые по степени значимости можно разделить на следующие основные группы:

- **неспецифические маркеры:** свойственны большинству злокачественных опухолей, однако могут использоваться при иммуногистохимических исследованиях;

- **специфические маркеры:** свойственны ткани предстательной железы, но не имеют прогностического значения либо их функция на данный момент не установлена;

- **специфические опухолевые маркеры, участвующие в патогенезе опухоли.**

Неспецифические опухолевые маркеры

Е-кадгерины. Кадгерины являются мембранными гликопротеидами и играют важную роль в кальцийзависимой межклеточной адгезии. Считается, что утрата межклеточных «мостиков» и связи с соседними эпителиальными клетками является одним из первых этапов развития опухоли. Снижение экспрессии Е-кадгерина нередко наблюдается при РПЖ и, как сообщалось, коррелирует с выживаемостью, клинической и морфологической стадией заболевания [18–21]. Однако существуют и противоположные данные. М.А. Rubin и соавт. [22] показали, что при метастатическом и гормонорезистентном раке экспрессия Е-кадгерина значительно повышена, а ее связь с экстрапростатическим ростом и инвазией семенных пузырьков статистически незначима.

Коллагеназа типа IV (ММР-2 и ММР-9). Общеизвестно, что в патоморфологии принципиальным признаком, различающим дисплазию эпителия высокой степени и собственно аденокарциному, считается целостность базальной мембраны (БМ), которая служит препятствием на пути инвазии опухоли в строму органа. Основными ее компонентами являются гликопротеиды, в том числе ламинин, коллаген IV типа, фибронектин, витронектин. Лишенная связей с соседними эпителиоцитами и зачастую подвижная опухолевая клетка, тем не менее, не в состоянии сама либо под действием внутрилюминального давления проникнуть через интактную БМ. Инвазия происходит только после ферментного разрушения структурных компонентов БМ. Этот процесс реализуется за счет паракринной активации стромальных фибробластов и макрофагов или синтеза и секреции ферментов самой опухолевой

¹ Программа координируется Human Proteome Organization (HUPO), штаб-квартира базируется в Квебеке, Канада. Сайт — <http://www.hupo.org/>

клеткой [23]. Как показали многочисленные исследования, основными продуцируемыми опухолью ферментами, разрушающими компоненты межклеточного матрикса, являются коллагеназы типа IV (металло-протеиназа-2 и -9; MMP-2 и MMP-9) [24]. В связи с этим можно предположить, что степень повышения продукции коллагеназы отражает агрессивность фенотипа опухоли и характеризует способность ее к дальнейшей местной инвазии [25, 26].

p53 и p63. Мутации гена p53 — обычное для большинства злокачественных новообразований явление, однако при РПЖ встречается нечасто и наблюдается в первую очередь при метастатической и гормонорезистентной формах заболевания. Кроме того, было показано, что нарушение экспрессии p53 коррелирует со снижением выживаемости после простатэктомии [27, 28].

p53 локализуется в ядре клетки, является супрессором опухолевого роста, предотвращая вступление клетки с поврежденной ДНК в синтетическую фазу цикла и индуцируя апоптоз. Утрата нормально функционирующего p53 ведет к неконтролируемому делению клетки.

Оценка экспрессии p53 при РПЖ представляет определенные трудности, так как мутантный p53 имеет более длительный период полураспада (в норме — 20 мин) и легче обнаруживается при иммуногистохимическом исследовании. Однако такую же реакцию может дать и клетка с повышенной экспрессией нормального p53. Очевидно, что способность к делению у таких схожих при исследовании клеток будет принципиально различаться.

p63 является функциональным гомологом p53, но экспрессируется в ткани предстательной железы исключительно базальным слоем эпителия и играет, как предполагается, важную роль в его формировании. При РПЖ экспрессия p63 значительно снижается, что выявляется при иммуногистохимическом исследовании. Таким образом, p63 используется при составлении так называемых коктейлей из антител в качестве отрицательного теста в сочетании с такими «положительными» маркерами, как, например, альфа-метилацил-KoA-рацемиза [29, 30].

Белки p21^{cip1} и p27^{kip1} также являются опухолевыми супрессорами и ингибируют все типы циклин-зависимой киназы (cyclin dependent kinase — CDK), препятствуя вступлению клетки в очередную фазу цикла деления. Мутации генов, кодирующих p21 (CDKN1A) и p27 (CDKN1B), встречаются при раке предстательной железы достаточно часто и коррелируют с плохим прогнозом заболевания. Утрата последовательностей ДНК в участках, кодирующих CDKN1A/CDKN1B, наблюдается в 23% случаев локализованного рака простаты, в 30% — при поражении регионарных лимфоузлов и в 47% — при метастатиче-

ском раке [31]. Иммуногистохимическая экспрессия p21/p27 коррелирует с длительностью безрецидивного течения, выживаемостью, степенью местной инвазии, поражением регионарных лимфоузлов [32, 33].

Ретинобластома (Rb). pRb является первым изученным супрессором опухолевого роста. Структурно он относится к фосфопротеинам и играет важную роль в регуляции клеточного цикла, являясь своеобразным «стоп-краном» при переходе из G1- в S-фазу цикла. Его функция тесно связана с семейством регуляторов транскрипции E2F. Дефосфорилированная форма pRb связывает (или, возможно, разрушает) E2F, активирующие транскрипцию целого ряда генов, ответственных за клеточный рост и пролиферацию. Утрата гетерозиготности локуса Rb наблюдается более чем в 60% случаев РПЖ, однако в опытах на трансгенных мышах было показано, что дезактивация pRb способна вызвать лишь клеточную пролиферацию, но не неоплазию [35, 36].

Теломераза. Подавляющее большинство клеток человека имеют запрограммированное количество делений, после совершения которых они подвергаются апоптозу либо переходят в G0-фазу клеточного цикла. «Счетчиком» клеточных делений считаются теломеры — концевые участки хромосом, содержащие повторяющиеся короткие нуклеотидные участки (TTAGGG) [36]. С каждым делением клетки происходит укорочение теломеров. Однако теломеры могут и достраиваться посредством рибонуклеопротеина теломеразы. Теломеразная активность особенно выражена у одноклеточных микроорганизмов, в значительно меньшей степени — в стволовых клетках и отсутствует в большинстве остальных соматических клеток, в том числе в здоровой предстательной железе и при ее доброкачественной гиперплазии. Подобно стволовым, клетки рака простаты также демонстрируют повышенную активность теломеразы [37–40]. Существует корреляция между этим показателем, степенью дифференцировки аденокарциномы по шкале Глисона и местной агрессивностью опухоли [41]. В настоящее время активно изучается возможность создания ингибиторов теломеразы в целях терапии РПЖ.

DD3/PCA3. Повышенная экспрессия данного гена при РПЖ была впервые описана в 1999 г. По всей видимости, он относится к недавно открытой группе генов (H19, Xist, his-1, BORG и др.), конечным продуктом экспрессии которых является не белок, а РНК. Предполагается, что эти гены влияют на развитие и дифференцировку тканей, однако функция DD3/PCA3 точно не установлена. Экспрессия гена в ткани аденокарциномы простаты превышает таковую в норме и при других патологиях в 34 раза и является высокоспецифичным показателем (только в почечной ткани отмечается незначительная экспрессия DD3/PCA3). К сегодняшнему дню разработан метод

оценки экспрессии DD3/PCa3 в моче. Его чувствительность составляет 82%, специфичность — 76%, прогностическая значимость отрицательного и положительного результатов — 67 и 87% (соответствующие показатели для ПСА — 98, 5, 40 и 83%) [42–44].

Ki-67 (MIB-1) и PCNA (ядерный антиген пролиферирующих клеток). Ki-67 и PCNA выявляются при иммуногистохимическом исследовании в ядре в любую активную фазу клеточного цикла (G1, S, G2, M), но отсутствуют в фазу G0, что позволяет использовать их в качестве эффективных маркеров клеточной пролиферации и определения ростовой фракции клеточной популяции. Исследования показали, что Ki-67 и PCNA позволяют с высокой точностью дифференцировать ПИН II–III степени и аденокарциному. Выявлена корреляция с показателем шкалы Глисона, стадией и уровнем ПСА, однако в отношении прогностической значимости данные противоречивы. На данный момент нет убедительных свидетельств эффективности применения Ki-67 и PCNA для оценки риска развития местной инвазии, метастазирования или биохимического рецидива после радикальной простатэктомии. Для их выявления потребуются дополнительные исследования [45–51].

CD44. Механизмы, лежащие в основе формирования костных метастазов РПЖ, до сих пор мало изучены. Предполагается, что для проникновения через эндотелий сосудов костного мозга клетки аденокарциномы используют те же механизмы, что и лимфоциты и циркулирующие прогениторные клетки. Одним из необходимых условий адгезии к эндотелию и экстравазации является наличие на поверхности клетки рецептора CD44. Экспрессия CD44 выявляется в 77,8% случаев аденокарциномы предстательной железы и коррелирует с частотой метастазирования [52, 53].

КАI1/CD82. Большинство индукторов апоптоза (фактор некроза опухолей, церамид, интерферон и др.) функционально активны только в условиях достаточного снабжения кислородом клетки, на которую они воздействуют. Это объясняется тем, что активные формы кислорода, необходимые для реализации апоптоза, поставляются из дыхательной цепи. При формировании микрометастазов на этапе, предшествующем васкуляризации, опухолевые клетки находятся в состоянии гипоксии, вследствие чего вышеупомянутые механизмы оказываются малоэффективными.

КАI1/CD82 представляет собой мембранный гликопротеин (266 а.а.) и способен индуцировать апоптоз в условиях гипоксии. Утрата экспрессии КАI1/CD82 ведет к повышению риска развития метастазов РПЖ. Имеются также данные о наличии обратной связи между экспрессией КАI1/CD82 и местной агрессивностью опухоли [54–57].

Специфические опухолевые маркеры

Метастазассоциированный протеин (MTA1).

MTA1 был впервые описан при изучении экспрессии генов аденокарциномы молочной железы в 1994 г. Функция его точно не установлена, но предполагается, что он играет определенную роль в активизации транскрипции ДНК. Исследования показали, что экспрессия MTA1 при метастатической форме рака значительно превышает таковую при локализованных формах. Как маркер РПЖ рассматривается с 2004 г., характер экспрессии соответствует таковому при раке молочной железы. Однако следует отметить тот парадоксальный факт, что высокий уровень MTA1 соответствует низкому проценту рецидивов после радикальной простатэктомии [58].

Человеческий калликреин 2 (hK2). Калликреины — подгруппа семейства сериновых протеаз, в которую входит и ПСА (hK3). Физиологические функции hK2 в целом соответствуют таковым ПСА, однако есть и некоторые различия. В частности, hK2 способен расщеплять белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста, что, как предполагается, благоприятствует развитию опухоли. Определение уровня hK2 в сочетании с ПСА может иметь определенное диагностическое значение. Так, в группе пациентов со стадией pT3a уровень hK2 в 1,5 раза выше, чем в группе с pT2a-b при одинаковых средних уровнях ПСА. Таким образом, определение повышенного уровня hK2 позволило бы сразу ориентировать диагностику на поиск экстрапростатического роста. Кроме того, предлагается использовать соотношение hK2/ПСА для дифференцировки доброкачественной гиперплазии и рака, так как при последнем соотношение повышается. До сих пор не получены убедительные данные о прогностической значимости hK2 в отношении биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, однако в целом данный маркер позволяет повысить специфичность анализа на ПСА, особенно при результатах в пределах «серой» шкалы [59–63].

Дипептидилпептидаза IV (DP-IV). DP-IV является мембранным гликопротеидом, функционально относится к сериноподобным экзопептидазам и секретируется эпителием в основном периферической зоны предстательной железы. Среди ее функций — регуляция обмена экстрацеллюлярного матрикса, а также метаболизма биоактивных пептидов, цитокинов и факторов роста. Локальное повышение активности DP-IV отмечается при РПЖ, а также в зонах гиперплазии, прилегающих к узлам аденокарциномы [64, 65].

Альфа-метилицил-КоА-рацемиза (AMACR) рассматривается как онкомаркер с 2000 г., когда при помощи метода ДНК-микроматриц впервые было выявлено повышение ее экспрессии при РПЖ [67]. Функционально рацемиза относится к ферментам (382 а.а.), катализирующим переход ветвящихся

жирных кислот из R- в S-стереоизомеры и затем подвергающихся действию пероксисомных оксидаз, что, в свою очередь, усиливает свободнорадикальные процессы в клетке и повреждение ДНК. По-видимому, это объясняет повышенный риск РПЖ при высоком уровне поступления разветвленных жирных кислот с пищей (например, с молочными продуктами или говядиной) [68]. Выявление АМАСР в физиологических жидкостях организма имеет существенные ограничения из-за невысокой специфичности, так как этот маркер экспрессируется злокачественными новообразованиями некоторых других локализаций (например, молочной или поджелудочной железы). В то же время он высокоэффективен при иммуногистохимическом исследовании и позволяет дифференцировать рак от других процессов, более точно определить стадию заболевания, в том числе и на биопсийном материале [69–71].

Специфические опухолевые маркеры, участвующие в патогенезе опухоли

Тимозин β -15. Как известно, метастазирование при РПЖ наблюдается поздно и сопутствует уже местно-распространенному процессу. Однако свойства, которые обеспечат в дальнейшем диссеминацию раковых клеток, закладываются на начальных этапах опухолевой прогрессии. Ключевым среди них является способность опухолевой клетки к передвижению, осуществляющаяся через каскад биохимических реакций, направленных на полимеризацию/деполимеризацию актина. Для обеспечения однонаправленного роста фибриллярного актина (F-актина) концентрация мономера (G-актина) на его (-)-конце должна быть ниже, чем на противоположном, полимеризующемся участке, что реализуется путем связывания мономеров со специальным белком — тимозином β -15, высокоспецифичным для аденокарциномы предстательной железы [72]. Как недавно показали L.M. Hutchinson и соавт. [73], повышенная экспрессия тимозина β -15 коррелиру-

ет с частотой метастазирования и позволяет судить об агрессивности опухоли.

Заключение

На протяжении последних 10 лет открыто значительное количество рецепторов, ферментов, структурных белков, которые полноправно могут считаться маркерами РПЖ. Для одних доказана важная роль в патогенезе опухоли, для других — высокая органоспецифичность. В десятках публикаций показана диагностическая и прогностическая эффективность того или иного маркера, однако ни один из них до сих пор не используется в широкой клинической практике. По всей видимости, это можно объяснить отсутствием комплексного подхода к маркерной диагностике рака. Общеизвестно, что развитие злокачественной опухоли — процесс мультифакторный, сопряженный с нарушением или перестройкой большей части внутриклеточных механизмов. В связи с этим составить представление о течении процесса лишь по одному маркеру практически невозможно. Так, например, показано, что экспрессия мембранного индуктора апоптоза KAI1/CD82 снижена при склонности опухоли к метастазированию, однако та же самая картина может наблюдаться и при утрате вторичного мессенджера, отвечающего за передачу сигнала от KAI1/CD82. При этом экспрессия рецептора может даже превышать нормальную.

По нашему мнению, приоритетной задачей в настоящее время является не разработка способов применения каждого маркера в отдельности, а создание набора из доступных онкомаркеров, способного достаточно подробно охарактеризовать опухоль. Воссоздание биомаркерного, а следовательно, биохимического и, возможно, патогенетического «портрета» опухоли позволит не только достоверно выявить само заболевание и провести дифференциальную диагностику, но и спрогнозировать дальнейшее его течение.

Литература

1. Gutman A.B., Gutman E.B. An Acidic phosphate occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland. *J Clin Invest* 1938;17:473–8.
2. Ablin R.J. Prostate-specific antigen: A prognostic indicator of prostate pathophysiology. <http://www.oncolink.upenn.edu/disease/prostate/Ablin.html>, pp. 1.10 (10/29/96 5:10 PM)
3. Ablin R.J., Soanes W.A., Bronson P., Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil* 1970; 22: 573–4.
4. Hara M., Inoré T., Fukuyama T. Some physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap. J Legal Med* 1971;25:322–4.
5. Graves H.C., Sensabaugh G.F., Blake E.T. Postcoital detection of a male-specific semen protein. Application to the investigation of rape. *N Engl J Med* 1985; 312(6): 338–43.
6. Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P., Chu T.M. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17: 159–63.
7. Huber P.R., Schnell Y., Hering F., Rutishauser G. Prostate specific antigen. Experimental and clinical observations. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1987;104:33–9.
8. Potosky A.L., Miller B.A., Albertsen P.C. et al. The role of detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995;273:548–52.
9. Holmberg L., Bill-Axelsson A., Helgesen F. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:781–9.
10. Oesterling J.E. Prostate-specific antigen and diagnosing early malignancies of the prostate. *J Cell Biochem Suppl* 1992;16H:31–43.
11. Partin A.W., Criley S.R., Subong E.N. et al. Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis. *J Urol* 1996;155(4):1336–9.
12. Gilbert S.M., Cavallo C.B., Kahane H.,

- Lowe F.C. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology* 2005;65(3):549–53.
13. Saraiya M., Kottiri B.J., Leadbetter S. et al. Total and percent free prostate-specific antigen levels among U.S. men, 2001–2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(9):2178–82.
14. Welch H.G., Schwartz L.M., Woloshin S. Prostate-specific antigen levels in the United States: implications of various definitions for abnormal. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(15):1132–7.
15. Johansson J.E., Andren O., Andersson S.O. et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004;291(22):2713–9.
16. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). М. 2001.
17. Twyman R. M.. Principles of proteomics. BIOS Scientific Publishers, New York 2004;1:25–7.
18. Umbas R., Isaacs W.B., Bringuier P.P. et al. Decreased E-cadherin expression is associated with poor prognosis in patients with prostate cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 3929–33.
19. Umbas R., Schalken J.A., Aalders T.W. et al. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992;52:5104–9.
20. Ross J.S., Figge H.L., Bui H.X. et al. E-cadherin expression in prostatic carcinoma biopsies: correlation with tumor grade, DNA content, pathologic stage, and clinical outcome. *Mod Pathol* 1994;7:835–41.
21. Jaggi M., Rao P.S., Smith D.J. et al. E-cadherin phosphorylation by protein kinase D1/protein kinase C μ is associated with altered cellular aggregation and motility in prostate cancer. *Cancer Res* 2005;65(2):483–92.
22. Rubin M.A., Mucci N.R., Figurski J. et al. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology. *Hum Pathol* 2001;32:690–7.
23. Price J.T., Bonovich M.T., Kohn E.C. Biochemistry of cancer dissemination. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1997;32:175.
24. Chambers A.F., Matrisian L.M. Changing views of the role of matrix metalloproteinases in metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(17):1260–70.
25. Morgia G., Falsaperla M., Malaponte G. et al. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer. *Urol Res* 2005;33(1):44–50.
26. Semaan M., Jovenin N., Birembaut P. et al. Prognostic value of stromal immunolabelling by MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 in clinically localized prostate cancer. *Prog Urol* 2005;15(2):250–4.
27. Jiang T., Jiang H., Song X.S. et al. P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2005;11(6):448–51, 454.
28. Grignon D.J., Caplan R., Sarkar F.H. et al. p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:158–65.
29. Kurita T., Medina R.T., Mills A.A., Cunha G.R. Role of p63 and basal cells in the prostate. *Development* 2004;131(20):4955–64.
30. Hameed O., Sublett J., Humphrey P.A. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol* 2005;29(5):579–87.
31. Kibel A.S., Faith D.A., Bova G.S. et al. Loss of heterozygosity at 12P12–13 in primary and metastatic prostate adenocarcinoma. *J Urol* 2000;164:192–6.
32. Kuczyk M.A., Bokemeyer C., Hartmann J. et al. Predictive value of altered p27Kip1 and p21WAF/Cip1 protein expression for the clinical prognosis of patients with localized prostate cancer. *Oncol Rep* 2001;8(6):1401–7.
33. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A. et al. p27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer. *In Vivo* 2005;19(5):911–20.
34. Shaffer D.R., Viale A., Ishiwata R. et al. Evidence for a p27 tumor suppressive function independent of its role regulating cell proliferation in the prostate. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(1):210–5.
35. Maddison L.A., Sutherland B.W., Barrios R.J., Greenberg N.M. Conditional deletion of Rb causes early stage prostate cancer. *Cancer Res* 2004; 64(17):6018–25.
36. Morin G.B. The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats. *Cell* 1991; 59:521.
37. Kim N.W., Piatyszek M.A., Prowse K.R. et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1994;266:2011–5.
38. Broccoli D., Young J.W., de Lange T. Telomerase activity in normal and malignant hematopoietic cells. *Proc Natl Acad Sci* 1995;92: 9082–6.
39. Sommerfeld H.J., Meeker A.K., Piatyszek M.A. et al. Telomerase activity: a prevalent marker of malignant human prostate tissue. *Cancer Res* 1996;56: 218–22.
40. Botchkina G.I., Kim R.H., Botchkina I.L. et al. Noninvasive detection of prostate cancer by quantitative analysis of telomerase activity. *Clin Cancer Res* 2005;11(9):3243–9.
41. Kamradt J., Drosse C., Kalkbrenner S. et al. Telomerase activity and telomerase subunit gene expression levels are not related in prostate cancer: a real-time quantification and in situ hybridization study. *Lab Invest* 2003;83: 623–33.
42. Bussemakers M.J.G., van Bokhoven A., Verhaegh G.W. et al. Isaacs DD3: A new prostate-specific gene, highly overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res* 1999;59: 5975–9.
43. de Kok J.B., Verhaegh G.W., Roelofs R.W. et al. DD3PCA3, a very sensitive and specific marker to detect prostate tumors. *Cancer Res* 2002;62: 2695–8.
44. Tinzi M., Marberger M., Horvath S., Chypre C. DD3PCA3 RNA analysis in urine—a new perspective for detecting prostate cancer. *Eur Urol* 2004;46(2):182–6, 187.
45. Rubio J., Ramos D., Lopez-Guerrero J.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;48(5):745–51.
46. Rioux-Leclercq N., Leray E., Patard J.J. et al. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2005;36(5):531–5.
47. Ojeda C.A., Mosteiro C.M.J., Dominguez F.F. et al. Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies. *Arch Esp Urol* 2004;57(8):805–16.
48. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000;182(3):311–22.
49. Taftachi R., Ayhan A., Ekici S. et al. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67. *BJU Int* 2005;95(4):650–4.
50. Mulligan J.M., Mai K.T., Parks W., Gerritzen R.G. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and MIB 1: Markers of locally advanced and biologically aggressive prostate cancer. *Can J Urol* 1997;4(3):422–5.
51. 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;15(1):25–31.
52. Draffin J.E., McFarlane S., Hill A. et al. Waugh D44 potentiates the adherence of metastatic prostate and breast cancer cells to one marrow endothelial cells. *Cancer Res* 2004;64: 5702–11.
53. Gu H., Shang P., Zhou C. Expression of CD44v6 and E-cadherin in prostate carcinoma and metastasis of prostate carcinoma. *Zhonghua Nan Ke Xue* 2004; 10(1): 32–4, 38.
54. Schoenfeld N., Bauer M.K., Grimm S. The metastasis suppressor gene C33/CD82/KAI1 induces apoptosis through

reactive oxygen intermediates. FASEB J 2004;18(1):158–60.

55. Gao A.C., Lou W., Dong J.T. et al. Defining regulatory elements in the human KAI1 (CD 82) metastasis suppressor gene. Prostate 2003;57(4):256–60.

56. Hu W.L., Li Y.Q., He H.X. et al. KAI1/CD82 gene expression in benign prostatic hyperplasia and late-stage prostate cancer in Chinese. Asian J Androl 2000;2(3):221–4.

57. Lijovic M., Somers G., Frauman A.G. KAI1/CD82 protein expression in primary prostate cancer and in BPH associated with cancer. Cancer Detect Prev 2002; 26(1):69–77.

58. Hofer M.D., Kuefer R., Varambally S. et al. The role of metastasis-associated protein 1 in prostate cancer progression. Cancer Res 2004;64, 825–9.

59. Cloutier S.M., Chagas J.R., Mach J.-P. et al. Substrate specificity of human kallikrein 2 (hK2) as determined by phage display technology. Eur J Biochem. 2002; 269, 2747–54.

60. Diamandis E.P., Yousef G.M. Human tissue kallikreins: A family of new cancer biomarkers. Clin Chem 2002;48 (8): 1198–205.

61. Haese A., Graefen M., Steuber T. et al. Human glandular kallikrein 2 levels in serum for discrimination of pathologically organ-confined from locally-advanced prostate

cancer in total PSA-levels below 10 ng/ml. Prostate 2001;49(2):101–9.

62. Lintula S., Stenman J., Bjartell A. et al. Relative concentrations of hK2/PSA mRNA in benign and malignant prostatic tissue. Prostate 2005;63(4):324–9.

63. Steuber T., Vickers A.J., Haese A. et al. Risk assessment for biochemical recurrence prior to radical prostatectomy: Significant enhancement contributed by human glandular kallikrein 2 (hK2) and free prostate specific antigen (PSA) in men with moderate PSA-elevation in serum. Int J Cancer 2006;118(5):1234–40.

64. Wilson M.J., Haller R., Li S.Y. et al. Elevation of dipeptidylpeptidase iv activities in the prostate peripheral zone and prostatic secretions of men with prostate cancer: possible prostate cancer disease marker. J Urol 2005;174(3):1124–8.

65. Wilson M.J., Ruhland A.R., Quast B.J. et al. Dipeptidylpeptidase IV activities are elevated in prostate cancers and adjacent benign hyperplastic glands. J Androl 2000;21(2):220–6.

66. Xu J., Stolk J.A., Zhang X. et al. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. Cancer Res 2000; 60:1677–82.

67. Giovannucci E., Rimm E.B., Colditz G.A. et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. J Natl Cancer

Inst 1993;85:1571–9.

68. Evans A.J. Alpha-methylacyl CoA racemase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies. J Clin Pathol 2003;56:892–7.

69. Nassar A., Amin M.B., Sexton D.G., Cohen C. Utility of alpha-methylacyl coenzyme A racemase (p504s antibody) as a diagnostic immunohistochemical marker for cancer. Appl Immunohistochem Mol Morphol 2005;13(3):252–5.

70. Rubin M.A., Bismar T.A., Andren O. et al. Decreased alpha-methylacyl CoA racemase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(6):1424–32.

71. Jiang Z., Li C., Fischer A. et al. Using an AMACR (P504S)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens. Am J Clin Pathol 2005;123(2):231–6.

72. Chakravarti A., Zehr E.M., Zietman A.L. et al. Thymosin beta-15 predicts for distant failure in patients with clinically localized prostate cancer—results from a pilot study. Urology 2000;55(5):635–8.

73. Hutchinson L.M., Chang E.L., Becker C.M. et al. Use of thymosin beta15 as a urinary biomarker in human prostate cancer. Prostate 2005;64(2):116–27.

Чтобы получать наш журнал бесплатно, вы должны заполнить анкету и выслать ее по адресу:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, а/я 35. Проф. Б.П.Матвееву,
или по электронной почте: oncurolog@netoncology.ru,
или по факсу: +7 (095) 324 96 64.

Фамилия	Имя	Отчество
Ученая степень, звание	Должность, стаж	Специализация (узкая специальность)
Лечебное учреждение, отделение, кафедра и др.	Коечный фонд	Заведующий отделением
Почтовый индекс, домашний адрес, телефон	Почтовый индекс, рабочий адрес, телефон	Руководитель учреждения должность, фамилия, имя, отчество
Электронный адрес		Дата заполнения