

Факторы прогноза при раке предстательной железы

Н.А. Горбань, А.О. Карякин
ГУ МРНЦ РАМН, Обнинск

Контакты: Нина Андреевна Горбань perovanina@mail.ru

Рак предстательной железы широко распространен, и в настоящее время очевидной является гетерогенность этого заболевания. Постоянно идут поиски факторов, позволяющих предсказать неблагоприятное течение и биологическое различие опухолей. Коллегия американских патологов (College of American Pathologists) классифицировала известные в настоящее время прогностические факторы на 3 категории: I категория – факторы, прогностическая важность и успешное применение которых в практике доказаны; II – факторы, которые широко изучены биологически и клинически, но значимость которых требуется доказать в широких статистических исследованиях; III – все другие факторы, которые недостаточно изучены, чтобы продемонстрировать их прогностическую ценность. Широкое клиническое применение имеют прогностические факторы I категории, такие как уровень простатспецифического антигена, стадия TNM, градация Глисона и состояние хирургических краев. Факторы II категории не так широко используются в клинической практике. Ценность некоторых факторов III категории (биомаркеры p53, Ki-67, Vcl-2, рецепторы андрогенов) несомненна, и со временем они претендуют на широкое применение в клинической практике. Значение молекулярно-биологических маркеров для клиники требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, опухолевая прогрессия, молекулярно-биологические маркеры

Prognostic factors in prostate cancer

N.A. Gorban, A.O. Karyakin

Medical Radiology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Obninsk

Prostate cancer is most common and its heterogeneity is presently apparent. There is a continuous search for the factors allowing the prediction of the poor course and biological difference of tumors. The College of American Pathologists classifies the currently known prognostic factors into 3 categories: 1) the factors whose prognostic importance and successful use have been proven in practice; 2) those that have been widely studied biologically and clinically, but the significance of which needs to be proven in extensive statistical studies; 3) all other factors that have been inadequately studied to

demonstrate their prognostic value. Category 1 prognostic factors, such as prostate-specific antigen levels, TNM stage, Gleason grading, and the status of surgical margins, enjoy wide application. Category 2 factors are not used IN clinical practice so extensively. The value of some Category 3 factors (the biomarkers p53, Ki-67, Bcl-2, receptors of androgens) is indubitably and they claim to be widely applied in clinical practice with time. The clinical significance of molecular biological markers calls for further investigation.

Key words: prostate cancer, tumor progression, molecular biological markers

Рак предстательной железы (РПЖ) широко распространен среди мужчин, однако относительно мало известно о молекулярных механизмах его развития и прогрессии. Накопленный клинический опыт позволяет сделать вывод о гетерогенности этого заболевания. В одних случаях болезнь протекает латентно и не влияет на качество и продолжительность жизни, в других – выявляется на поздних клинических стадиях и может привести к смерти через несколько лет [1]. В настоящее время нет четких морфологических диагностических критериев для разделения клинически значимых и латентных типов РПЖ. В этом аспекте становится очень важным найти факторы, которые могут предсказать агрессивный инвазивный потенциал и биологическое различие опухолей, что имеет высокий приоритет в современных научных исследованиях.

Коллегия американских патологов (College of American Pathologists) классифицировала прогностические факторы на 3 категории:

- I категория – факторы, прогностическая ценность и успешное применение которых доказаны в практике;
- II категория – факторы, широко изученные биологически и клинически, но значимость которых требуется доказать в широких статистических исследованиях;
- III категория – все другие факторы, которые недостаточно изучены, чтобы продемонстрировать их прогностическую ценность [2].

Факторы I категории включают предоперационный уровень простатспецифического антигена (ПСА), гистологическую градацию (сумма баллов по шкале Глисона), стадию TNM и состояние краев резекции. К факторам II категории относят объем опухолевой ткани, гистологический тип и ДНК-плоидию. В III категорию факторов входят перинеуральная инвазия, нейроэндокринная дифференцировка, микрососудистая плотность, ядерная атипия, уровень пролиферативной активности и различные молекулярные маркеры, такие как онкогены и опухолевые супрессоры. Эта классификация была подтверждена и рекомендована к использованию на последующей встрече экспертов ВОЗ, посвященной главным образом биопсийным факторам прогноза [3].

Факторы I категории

ПСА

Определение уровня ПСА коренным образом изменило подходы в диагностике, лечении и наблюдении за больными РПЖ [4]. ПСА является калликреиноподобной сериновой протеазой, продуцируемой исключительно эпителиальными клетками предстательной железы. На самом деле это органоспецифический, но не раковоспецифический маркер. Уровень ПСА может быть повышен при доброкачественной гиперплазии (ДГПЖ), простатите и других доброкачественных заболеваниях. ПСА – лучший предиктор РПЖ, чем подозрительные находки при пальцевом ректальном и трансректальном ультразвуковом (ТРУЗИ) исследованиях [5]. Уровень ПСА является постоянным параметром: чем выше значение, тем более вероятно наличие РПЖ (см. таблицу). Это означает, что не существует принятых универсальных верхних границ. В таблице отражена вероятность выявления РПЖ при различном содержании ПСА сыворотки на основании данных 2950 мужчин из группы плацебо и с низкими значениями уровня ПСА [6].

Таблица. Частота встречаемости РПЖ в зависимости от уровня ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Риск развития РПЖ, %
0–0,5	6,6
0,6–1	10,1
1,1–2	17
2,1–3	23,9
3,1–4	26,9

Данные результаты выдвигают на первый план важную проблему о понижении порогового уровня ПСА и обнаружении клинически незначимого РПЖ, который вряд ли может быть опасен для жизни. Это играет большую роль в выборе тактики лечения и определении прогноза заболевания.

Соотношение свободный/общий ПСА имеет значение для стратификации риска развития РПЖ у мужчин с уровнем ПСА, находящимся в пределах 4–10 нг/мл, и отсутствием пальпируемых образований. В настоящее время большинством клиницистов соотношение свободный/связанный принимается

в 10–15%. При более низких цифрах велика вероятность наличия злокачественного процесса. Следует отметить, что соотношение свободный/общий ПСА не имеет клинического значения при содержании ПСА > 10 нг/мл и при осуществлении мониторинга больных с выявленным РПЖ.

Маркерный ген ПСА-3, в отличие от серологических маркеров, измеряют в осадке мочи, полученном после выполнения массажа предстательной железы [7]. Несмотря на проведение ряда клинических исследований, определение этого специфического для РПЖ гена пока остается экспериментальным опытом. Однако в течение последних лет его определение не получило широкого клинического применения. Возможно это связано с тем, что специфичность и чувствительность метода не абсолютны, как ранее ожидалось. Кроме того, стоимость этого теста достаточно велика, что также сдерживает его широкое внедрение. Вероятно, в ближайшем будущем некоторые молекулярные диагностические тесты могут найти и практическое применение в клинической практике.

Система градации Глисона

Из всех существующих систем градации РПЖ наиболее широко распространена и рекомендована ВОЗ как стандартная система градации Глисона [2]. Сумма баллов по шкале Глисона является одним из компонентов номограмм M.W. Kattan и соавт., A.W. Partin и соавт. и др [8–10]. Система Глисона основана на гистологическом строении опухоли и включает в себя 5 градаций с уменьшающейся дифференцировкой (1–5), а сумма баллов по Глисон составляет из 2 преобладающих компонентов [11]. Высокая сумма баллов является важным предиктором развития биохимического и локального рецидивов, а также исхода заболевания [3]. Риск прогрессирования заболевания после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) при сумме баллов по Глисон 7 в 2,5 раза, а при сумме 8 или 9 – в 3,7 раза выше, чем при сумме ≤ 6 [12]. Однако более половины пациентов имеют гипо- или гиперградирование по биопсийному материалу [3, 13]. Наиболее частой ошибкой при градировании РПЖ является постановка суммы баллов по Глисон 2–4, в то время как опухоль носит более злокачественный характер и должна быть градирована суммой ≥ 5.

TNM

В последнее время успех радикального лечения РПЖ ограничивается группой пациентов с локализованным раком. Несмотря на то что точное определение степени распространенности процесса представляет собой определенные трудности даже при установлении патологической стадии pTNM, по-

скольку некоторые понятия до сих пор четко не определены, а зачастую это зависит от опыта морфолога, стадия является важным прогностическим фактором в клинической практике. Риск прогрессирования при стадии T1a низкий (2%), однако у 16–25% мужчин в течение 8–10 лет наблюдается очевидная прогрессия [2]. Стадия T1b, как правило, представлена опухолями низкой степени злокачественности, локализованными в транзитной зоне. Опухоли стадии T2, расположенные в периферической зоне, даже при относительно маленьком объеме при исследовании материала РПЭ часто имеют перинеуральную инвазию и пенетрируют капсулу железы по перинеуральному пространству [14]. Пациентам с клинической стадией T3 хирургическое лечение не показано, более предпочтительным методом для них является применение гормоно-лучевой терапии. Около 50–60% больных с клинической стадией T3 имеют метастазы в лимфатические узлы уже на момент диагностики, у > 50% метастазы развиваются в течение 5 лет и 75% погибают от прогрессирования заболевания в течение 10 лет [2].

Отдаленные метастазы в течение ≥ 5 лет появляются у 85% пациентов, имеющих метастазы в лимфатических узлах. Смертность у больных с отдаленными метастазами составляет 15% случаев за 3 года, 80 – за 5 и 90 – за 10 лет. Большинство пациентов, у которых рецидив возникает после проведения им гормональной терапии, умирают в течение нескольких лет [2].

Края резекции

Наличие позитивных хирургических краев (ПХК) после осуществления РПЭ наблюдается в 11–38% случаев и связано с повышением риска развития биохимического и локального рецидивов [15]. Определение ПХК представляется простым: «опухоль, развившаяся после выполнения простатэктомии и распространяющаяся на отмеченную тушью поверхность препарата, которую пересек хирург» [16]. Однако до сих пор многие морфологи определяют дистальный край как край резекции уретры – закопанный в предстательной железе уретерий (уретра втягивается проксимально), в то время как должна быть оценена простатическая ткань, находящаяся снаружи уретры. ПХК часто выявляют в области экстрапростатического распространения опухоли, но также они могут быть результатом надреза, произведенного в зоне ограниченного опухолевого узла [2]. С онкологической точки зрения наличие ПХК указывает (во всяком случае теоретически) на неадекватность операции. Тем не менее до сих пор нет единого мнения о том, отражением чего служит существование позитивного края: неблагоприятной опухолевой биологии, технических ошибок хирурга или обоих этих факторов. Возможно, что ятрогенный надрез капсулы при высококодиф-

ференцированном локализованном РПЖ (pT2+) дает другую прогностическую информацию, нежели ПХК, связанный с экстрапростатическим распространением при низкодифференцированных типах рака [15].

ПХК разделяют на сомнительные, фокальные и распространенные, с соответственно худшим прогнозом [2]. Различие в частоте риска возникновения рецидива между фокальным (солитарным) позитивным краем и экстенсивными (мультифокальными) краями отмечают многие [2,3]: биохимическая прогрессия встречается значительно чаще среди мужчин с множественными ПХК, чем с единичным краем, но это не зависит от локализации позитивного края [17]. Нет единого мнения по поводу значения локализации позитивного края. В некоторых исследованиях показано, что наличие позитивного апикального, или постеролатерального края связано с высоким риском возникновения рецидива и коротким временем до развития прогрессии [18, 19]. Однако по другим данным, статус апикального края резекции не является независимым фактором возникновения ПСА-рецидива, и только один позитивный апикальный край имеет меньше негативное значение, чем другие его локализации [2].

Инвазия в семенные пузырьки

В большинстве современных исследований выявлено, что наличие инвазии в семенные пузырьки является плохим прогностическим признаком, обусловленным развитием после выполнения РПЭ биохимического рецидива (уровень ПСА не изменяется до нормального) и отдаленных метастазов [1, 20]. Прогностическое значение инвазии в семенные пузырьки зависит от места инвазии: пациенты с распространением опухоли в свободную часть семенных пузырьков имеют худший прогноз, чем больные с инвазией в интрапростатическую часть [21].

II категория факторов

Объем опухоли

Несмотря на то что объем опухоли при РПЖ считается важным прогностическим фактором, прямая и точная оценка опухолевого объема не принята в клинической практике. Опухоль не всегда пальпируется, и при пальпации объем не может быть оценен в 3 измерениях. Возможности ТРУЗИ в оценке опухолевого объема ограничены [1].

Большой объем в материале РПЭ обычно связан с наличием экстенсивной капсулярной пенетрации, ПХК и/или метастазов в лимфатических узлах [22, 23]. При ранних стадиях РПЖ объем опухоли служит значимым предиктором прогрессирования: наблюдается 10% вероятность развития капсулярной инвазии в опухолях размером около 4 см³ и 10% вероятность возникновения отдаленных метастазов в опухолях диаметром около 5 см³ [24].

В биопсийном материале при гистологическом ответе должны быть отражены число позитивных столбиков и объем опухоли в каждом столбике. Чем больше количество позитивных столбиков, тем выше вероятность местного и отдаленного распространения опухоли, возникновения ПХК и метастазов в тазовые лимфатические узлы. Опухолевый объем в биопсии служит надежным прогностическим фактором экстрапростатического распространения [2, 14].

Гистологический тип

Подавляющее большинство опухолей предстательной железы представляют собой обычную ацинарную аденокарциному. Однако существуют другие варианты РПЖ, что должно быть отражено в гистологическом заключении, так как может влиять на выбор тактики лечения [2]. Известно, что перстневидноклеточный вариант ацинарной аденокарциномы отличается более агрессивным течением, чем обычный. Неблагоприятным прогнозом характеризуется саркоматоидный вариант – через год после верификации диагноза выживаемость составляет 20–50%. Клиническое значение других вариантов ацинарной аденокарциномы пока не установлено. При протоковой аденокарциноме после выполнения РПЭ, как правило, имеет место распространенный процесс и наблюдается высокая частота развития ранних отдаленных метастазов (в легкие, печень, почки, кости и пенис). Уротелиальный, мелкоклеточный, плоскоклеточный, базальноклеточный варианты РПЖ не должны градироваться по системе Глисона. Для уротелиального рака характерно локальное распространение в перипростатическую ткань и семенные пузырьки, наличие метастазов в тазовые лимфатические узлы, легкие и кости (обычно остеолитические). Плоскоклеточный и аденоплоскоклеточный РПЖ являются агрессивными опухолями – большинство пациентов погибают через 2 года после верификации диагноза. Основным методом лечения заболевания является хирургический, применение гормональной, лучевой и химиотерапии неэффективно. Крайне неблагоприятным прогнозом отличается мелкоклеточный рак – 86% пациентов погибают в течение 1 года, наибольшая известная продолжительность жизни больных – 36 мес [2, 3, 14].

ДНК-плоидия

Исследование ДНК показало, что в группе пациентов с диплоидным набором хромосом в опухоли безрецидивный период и время жизни дольше, чем таковые при недиплоидных типах рака [2, 3, 14].

III категория факторов

Перинеуральная инвазия

Перинеуральная инвазия в большинстве случаев

ев обнаруживается вблизи капсулы железы, так как там располагается основная масса нервных стволиков. Наличие периневральной инвазии в 50% случаев сопровождается капсулярной пенетрацией через инвазию и распространением по периневральному пространству [14]. Риск прогрессирования после осуществления РПЭ у пациентов с наличием периневральной инвазии выше в 2 раза, чем у больных без нее [12]. Периневральная инвазия является предсказателем развития после проведения лучевой терапии или выполнения РПЭ биохимического рецидива, а периневральная инвазия в апексе связана с высоким риском возникновения ПХК [12].

Молекулярно-биологические прогностические факторы

Молекулярная биология РПЖ и его прогрессия характеризуются aberrантной активностью некоторых регуляторных путей, затрагивающих как непосредственно раковые клетки, так и окружающую ткань. Эти пути могут быть условно разделены на факторы апоптоза, передачи сигнала рецепторам андрогенов, сигнальной трансдукции, регуляторов клеточного цикла, клеточной адгезии и когезии и ангиогенеза [25]. Молекулярно-биологические маркеры, отражающие эти процессы, являются потенциальными факторами прогноза и ответа на терапию.

Регуляция клеточного цикла

Ki-67 – один из белков, участвующих в регуляции клеточного цикла, который может быть определен иммуногистохимически. Это ДНК-связывающий белок, который экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, но отсутствует в покоящихся клетках. У пациентов с высоким уровнем *Ki-67* наблюдаются более ранняя прогрессия и низкий уровень 5-летней безрецидивной выживаемости [26–28]. Высокий пролиферативный индекс коррелирует с наличием метастазов, распространенными стадиями заболевания, высокой суммой Глисона и является независимым предиктором исхода у пациентов с клинически локализованным РПЖ [25].

Сверхэкспрессия циклина D1 – частое событие, возникающее при различных типах рака. Однако амплификация *CCND1* и сверхэкспрессия циклина D1 при локализованном РПЖ встречаются менее чем в 5% случаев [1]. Циклины D2, D3, A и E и другие регуляторы клеточного цикла p16, p21 и p27 при РПЖ изучены мало. По данным единичных работ, посвященных этим маркерам, сверхэкспрессия p16 и p21 и низкая экспрессия или отсутствие p27 являются факторами неблагоприятного прогноза [1].

Данные, полученные при исследовании различных маркеров пролиферации и клеточного

цикла, позволяют считать, что высокий пролиферативный потенциал опухоли служит фактором неблагоприятного прогноза, но требуют дальнейшего уточнения прогностического значения, а также разработки критериев оценки каждого из них. Наиболее изученным является *Ki-67*-протеин, который в подавляющем большинстве исследований признается независимым прогностическим маркером: высокий уровень его экспрессии указывает на неблагоприятный прогноз заболевания.

Факторы апоптоза

Мутация гена опухолевого супрессора *p53* может привести к несдерживаемому клеточному росту и имеет место при многих злокачественных опухолях. В канцерогенез предстательной железы вовлечена мутация гена *p53*, а экспрессия *p53*-протеина свидетельствует об агрессивном подтипе рака [29, 30]. При проведении сравнения с лабораторными, клиническими и гистопатологическими параметрами, уровнем ПСА, стадией и градацией опухоли I. Papadopoulos и соавт. [31] характеризовали *Ki-67*, *p53* и статус пloidии как потенциальные опухолевые маркеры, высокий уровень которых свидетельствует о наличии плохого прогноза.

Экспрессия *p53* при клинически локализованном РПЖ является фактором неблагоприятного прогноза, поскольку коррелирует с инвазией в перипростатическую ткань, опухолевым объемом и биохимическим рецидивом, а сверхэкспрессия Bcl-2 отражает высокий риск возникновения биохимического рецидива [32]. Высокий уровень *Ki-67* и экспрессия Bcl-2 коррелируют с митотическим индексом, агрессивным фенотипом, высокой суммой баллов по Глисона и распространенной стадией процесса [33]. Отмечена четкая корреляция экспрессии *p53*, *Ki-67* и Bcl-2 с рецидивом, развившимся в течение 6 лет после выполнения РПЭ [34]. Лучшими прогностическими факторами специфической выживаемости, чем обычные характеристики первичной опухоли, такие как сумма баллов по Глисона, капсулярная пенетрация, инвазия в семенные пузырьки и процент опухоли в биопсии, были *p53* и Rb [35].

При местно-распространенном РПЖ выявлена статистически значимая связь между наличием экспрессии *p53* и развитием отдаленных метастазов, уменьшением показателей общей и безрецидивной выживаемости. В группе пациентов, получавших одновременно лучевую и гормональную терапию, наличие экспрессии *p53* указывало на короткий период времени до развития отдаленных метастазов [36].

Экспрессия Bcl-2 и *p53* достаточно часто встречается в группе больных, у которых отсутствует ответ на гормональную терапию либо отмечено раннее прогрессирование после лечения [37].

Потенциальным доминантным прогностическим параметром в клинической практике является *p53*. Так, экспрессия *p53* и *Vcl-2* служит неблагоприятным значимым прогностическим фактором для пациентов, которым проводят короткую андрогенную депривацию и лучевую терапию. Осуществление длительной андрогенной депривации может значимо улучшить специфическую выживаемость больных с экспрессией *p53* и *Vcl-2* [38].

Данные различных работ наводят на мысль, что определение экспрессии *p53* и *Vcl-2* до лечения может помочь предсказать ответ на лучевую терапию: экспрессия *p53* и *Vcl-2* в материале тонкоигольной биопсии связана с развитием рецидива после лучевой терапии [39].

Рецепторы андрогенов

Рецептор андрогена (РА) — ядерный транскрипционный фактор, который связывает мужские половые стероиды и медиаторы биологических эффектов этих гормонов в целевой клетке посредством активации транскрипции андроген-зависимых генов [1]. РА играют критическую роль в развитии гормонорезистентности. Существует корреляция между прогрессированием заболевания, выживаемостью больных и экспрессией РА и пролиферативной активностью. Соотношение между экспрессией РА и мутацией или амплификацией гена РА изучено плохо. В некоторых исследованиях показано, что сверхэкспрессия РА может коррелировать с мутацией и/или амплификацией и андрогеновой резистентностью [40]. Наличие высокой экспрессии РА свидетельствует о высоком уровне пролиферативной активности и короткой безрецидивной выживаемости. При гормонорезистентном РПЖ экспрессия РА значительно ниже, чем при первичных нелеченных типах рака или аденоматозной гиперплазии [41]. Гетерогенность РА может быть использована в качестве фактора, предсказывающего ответ на терапию, и показателя опухолевой прогрессии.

К данной категории прогностических факторов относят и многие другие, такие как молекулы клеточной адгезии и экстрацеллюлярного матрикса, факторы ангиогенеза (микрососудистая плотность, экспрессия эндотелиального сосудистого фактора роста и его рецепторов) и другие молекулярно-биологические маркеры, отражающие активность

различных регуляторных путей и процессов. Многие из них потенциально могут иметь значение для определения прогноза при РПЖ и в настоящее время активно изучаются.

Заключение

В большинстве исследований продемонстрирована возможность определения маркеров, являющихся предикторами развития опухолевой прогрессии. Целесообразно проводить тестирование на материале биопсий перед лечением, хотя в связи с мультифокальной и гетерогенной природой РПЖ получение репрезентативных результатов по биопсийному материалу является достаточно затруднительным.

Уже имеют широкое клиническое применение прогностические факторы I категории, такие как уровень ПСА, стадия TNM, градация Глисона и состояние хирургических краев. Несмотря на то что воспроизводимость системы градации Глисона является недостаточной, она служит наиболее распространенным прогностическим фактором и характеризуется наличием высокой корреляции с выживаемостью и прогрессией. Однако необходимо учитывать гипердиагностику суммы баллов по Глисона ≤ 5 , в то время как опухоль носит более злокачественный характер. Имеются разночтения при определении ПХК, что не может не сказаться на его значимости в зависимости от трактовки и методики его определения морфологом.

Факторы, относящиеся ко II категории, не получили столь широкого использования в клинической практике. Тем не менее объем опухоли и ДНК-плоидия являются прогностическими факторами прогрессии и выживаемости. Важное значение имеет гистологический тип опухоли, который следует непременно учитывать при определении лечебной тактики. Ценность некоторых факторов III категории (биомаркеры *p53*, *Ki-67*, *Vcl-2*, РА) несомненна, и со временем они претендуют на широкое применение в клинической практике, хотя вопросы трактовки результатов и стандартизации критериев оценки этих маркеров до сих пор остаются спорными. Значение остальных молекулярно-биологических маркеров для использования их в клинической практике требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buhmeida A., Pyrhönen S., Laato M., Collan Y. Prognostic factors in prostate cancer. *Diagn Pathol* 2006;3:1–4.
2. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & genetics: tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press, 2004; p. 179–184.
3. Bostwick D.G., Grignon D.J., Hammond M.E. et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(7):995–1000.
4. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 1987;317(15):909–16.
5. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994;151(5):1283–90.
6. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J. et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004;350(22):2239–46.
7. Hessels D., Klein Gunnewick J.M.T., van Oort I. et al. DD3 (PSA3) – based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8–15; discussion 15–6.
8. Kattan M.W., Stapleton A.M.F., Wheeler T.M., Scardino P.T. Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997;79:528–37.
9. Kattan M.W., Eastham J.A., Stapleton A.M. et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:766–71.
10. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathologic stage of localized prostate cancer: a multi-institutional update. *JAMA* 1997;277:1445–51.
11. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinomas. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125–8.
12. Sebo T.J., Ceville J.C., Riele D.L. et al. Perineural invasion and MIB-1 positivity in addition to Gleason score are significant preoperative predictors of progression after radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *AJSP* 2002;26(4):431–39.
13. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostate Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1228–42.
14. Petersen R.O., Sesterhenn I.A., Davis C.J. *Urologic Pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
15. Yossepowich O., Bjartell A., Easthem J.A. et al. Positive surgical margins in radical prostatectomy: outlining the problem and its long-term consequences. *Eur Urol* 2009;55:87–99.
16. Epstein J.I., Amin M., Boccon-Gibot L. et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:34–63.
17. Sofer M., Hamilton-Nelson K.L., Civantos F., Soloway M.S. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol* 2002;167:2453–6.
18. Epstein J.I., Pizov G., Walsh P.C. Correlation of pathologic findings with progression after radical retropubic prostatectomy. *Cancer* 1993;71:3582–93.
19. Pettus J.A., Weight C.J., Thompson C.J. et al. Biochemical failure in man following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol* 2004;172:129–32.
20. Bloom K.D., Richie J.P., Schultz D. et al. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology* 2004;64(2):333–6.
21. Debras B., Guillonnet B., Bougaran J. et al. Prognostic significance of seminal vesicles invasion on the radical prostatectomy specimen. Rationale for seminal vesicles biopsies. *Eur Urol* 1998;33:271–7.
22. McNeal J.E., Villers A.A., Redwine E.A. et al. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 1990;14:240–7.
23. Epstein J.I., Carmichael M., Partin A.W., Walsh P.C. Is tumour volume an independent predictor of progression following radical prostatectomy? A multivariate analysis of 185 clinical stage III B adenocarcinomas of the prostate with 5 years of followup. *J Urol* 1993;149:1478–81.
24. Bostwick D.G., Graham S.D., Napalcov P. et al. Staging of early prostate cancer: a proposed tumour volume-based prognostic index. *Urology* 1993;41:403–11.
25. Quinn D.I., Henshall S.M., Sutherland R.L. Molecular markers of prostate cancer outcome. *Eur J Cancer* 2005;41:858–87.
26. Bettencourt M.C., Bauer J.J., Sesterhenn I.A. et al. Ki-67 expression is a prognostic marker of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1064–8.
27. Bubendorf L., Sauter G., Moch H. et al. Ki-67 labelling index: an independent predictor of progression in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *J Pathol* 1996;178:437–41.
28. Aaltonen S., Lipponen P., Vesäläinen S. et al. Value of Ki-67 immunolabelling as a prognostic factor in prostate cancer. *Eur Urol* 1997;3:2410–5.
29. Thomas D.J., Robinson M., King P. et al. p53 expression and clinical outcome in prostate cancer. *Br J Urol* 1993;72:778–81.
30. Shurbaji M.S., Kalbfleisch J.H., Thormond T.S. Immunohistochemical detection of p53 protein as prognostic indicator in prostate cancer. *Hum Pathol* 1995;26:106–9.
31. Papadopoulos I., Rudolph P., Wirth B., Weichert J.K. P53 expression, proliferation marker Ki-67. DNA content and serum PSA: possible biopotential markers in human prostatic cancer. *Urology* 1996;48:261–8.
32. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A. et al. Immunohistochemical expression of Bcl-2 is an independent predictor of time-to-biochemical failure in patients with clinically localized prostate cancer following radical prostatectomy. *Anticancer Res* 2005;25(4):3123–33.
33. Fleishman A., Schlomm T., Huland H. et al. Tissue microarray of prostate cancer: successful survival stratification based on the heterogeneously distributed tumor markers Bcl-2 and Ki-67. *Virchows Arch* 2009;455:229.
34. Moul J.W., Bettencourt M.C., Sesterhenn I.A. et al. Protein expression of p53, Bcl-2, and Ki-67 (MIB-1) as prognostic biomarkers in patients with surgically treated, clinically localized prostate cancer. *Surgery* 1996;120:159–66.
35. Theodorescu D., Broder S.R., Boyd J.C. et al. p53, Bcl-2 and retinoblastoma proteins as long-term prognostic markers in localized carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997;158:131–7.
36. 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.
37. Stattin P., Westin P., Damber J.E. et al. Short-term cellular effects induced by castration therapy in relation to clinical outcome in prostate cancer. *Br J Cancer* 1998;77:670–5.
38. Che M.D., De Silvio M., Pollac A. et al. Prognostic value of abnormal p53 expression in locally advanced prostate cancer treated with androgen deprivation and radiotherapy: a study based on RTOG 9202. *J Radiat Oncol* 2007;69:1117–23.
39. Scherr D.S., Vaughan E.D., Wei J. et al. Bcl-2 and p53 expression in clinically localized prostate cancer predicts response to external beam radiotherapy. *J Urol* 1999;162:12–6.
40. Wilson C.M., Griffin J.E., Wilson J.D. et al. Immunoreactive androgen receptor expression in subjects with androgen resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:1474–8.
41. Sweat S.D., Pacelli A., Bergstralh E.G. Androgen receptor expression in prostate intraepithelial neoplasia and cancer. *J Urol* 1999;161:1229–32.