

DOI: 10.21294/1814-4861-2017-16-1-82-90  
УДК: 616.65-006.6-037:577.2

Для цитирования: Вторушин С.В., Безгодова Н.В., Плешкунов А.А. Молекулярно-биологические факторы прогноза при раке предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (1): 82–90.

For citation: Vtorushin S.V., Bezgodova N.V., Pleshkunov A.A. Molecular biological factors of prediction of prostate cancer. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (1): 82–90.

## МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.В. Вторушин<sup>1,2</sup>, Н.В. Безгодова<sup>2</sup>, А.А. Плешкунов<sup>2</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия<sup>1</sup>

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: wtorushin@rambler.ru<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск, Россия<sup>2</sup>

634050, г. Томск, Московский тракт, 2<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – обобщить имеющиеся данные о различных молекулярно-генетических диагностических и прогностических маркерах рака предстательной железы. **Материал и методы.** Поиск соответствующих источников производился в системах Medline, Cochrane Library, Elibrary. Из 540 найденных исследований 61 были использованы для написания систематического обзора. **Результаты.** В настоящее время существует многообразие как прогностических, так и диагностических маркеров, используемых при изучении, диагностике и лечении рака предстательной железы. В обзоре приведена их классификация в зависимости от метода и среды, в которой они были выделены. Рассмотрены молекулярные механизмы участия различных генов и белков в патогенезе и прогрессировании карциномы предстательной железы, представлено потенциальное значение использования их в клинической практике. **Заключение.** Многие из существующих маркеров могут быть использованы для скрининга и раннего выявления опухоли, а также имеют доказанную прогностическую ценность. Однако противоречивые результаты исследований в отношении некоторых белков и генов требуют дальнейшего изучения, их валидации с последующим внедрением в клиническую практику.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, молекулярно-биологические маркеры прогноза.

По-прежнему рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующее место в структуре онкологической заболеваемости мужского населения России, США и стран Европы [1, 2]. С момента внедрения простатспецифического антигена (ПСА) в качестве скринингового маркера отмечается рост числа диагнозов РПЖ. Однако повысилась и частота ложноположительного РПЖ [3]. Наиболее важной проблемой использования ПСА в качестве онкомаркера является относительно невысокая раковая специфичность, что обусловлено его повышением при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), инфекции или хроническом простатите [4]. Данное обстоятельство не позволяет в полной мере рассматривать ПСА в качестве диагностического онкомаркера.

Общеизвестно, «золотым стандартом» в диагностике РПЖ является морфологическое исследование,

включающее оценку опухолевой ткани по шкале Глисона. Степень дифференцировки опухоли тем ниже, чем выше сумма баллов в оцениваемых фрагментах ткани предстательной железы, что само по себе негативно характеризует злокачественный процесс. Кроме того, корреляция высоких баллов по Глисон >7 с высоким уровнем ПСА, экстракапсулярным распространением опухоли и инвазией в семенные пузырьки является показателем неблагоприятного прогноза, позволяющим оценивать риск прогрессирования и биохимического рецидива при первично-локализованном РПЖ [5]. Однако не всегда морфологическое исследование фрагментов опухоли позволяет дать адекватную оценку злокачественному процессу и тем более предсказать дальнейшее его течение, что в первую очередь обусловлено гетерогенностью морфологического строения опухоли и

субъективной оценкой патолога. Таким образом, недостаточная информативность клинических и морфологических параметров требует изучения молекулярно-биологических факторов прогноза. Поиск и изучение прогностических маркеров требует не только оценки их специфичности и чувствительности в отношении наличия злокачественной опухоли предстательной железы, но и предсказательного значения в отношении прогноза болезни и ответа на терапию.

Существующие в настоящее время диагностические и прогностические биомаркеры РПЖ можно подразделить в зависимости от среды, в которой они были выделены. Так, выделяют сывороточные, тканевые, молекулярно-генетические и эпигенетические биомаркеры.

### Сывороточные маркеры

Интерлейкин-6 (IL-6) – плейотропный цитокин, помимо влияния на иммунный ответ, оказывает прямое действие на пролиферацию и изменение клеточной активности. Установлено, что роль IL-6 в регуляции опухолевого роста может быть двойной. В одних случаях он блокирует рост опухоли, в других выступает в роли фактора её выживаемости. Взаимодействуя с эпидермальным фактором роста (EGF-R), IL-6 регулирует пролиферативную активность опухолевых клеток, что позволяет им избежать гибели, индуцируемой рядом факторов [6]. Активация интерлейкином-6 каскада сигнальных путей стимулирует экспрессию антиапоптотических белков, усиливающих деление, приводя их к иммортализации [7]. Высокий уровень IL-6 является предиктором неблагоприятного прогноза и химиорезистентности у больных с кастрационно резистентным РПЖ. Наблюдается связь между высоким уровнем IL-6 и его растворимой формы рецептора при развитии метастазов рака простаты [8].

Интерлейкин-4 (IL-4) – цитокин, синтезируемый Т-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами и влияющий на процессы кроветворения, эндотелиальные и опухолевые клетки. Передача сигнала к клеткам-мишеням достигается посредством взаимодействия IL-4 с двумя гетеродимерными рецепторами 1-го и 2-го типа на их поверхности. Так, рецептор 1-го типа специфичен для кроветворных клеток. В клетках, не относящихся к гемопоэтическим, например эпителий простаты, передача сигнала выполняется посредством рецепторов 2-го типа [9]. Роль IL-4 в противоопухолевом иммунитете противоречива, что подтверждается ингибирующим влиянием на рост культуры клеток рака толстой кишки и рака молочной железы. Однако *in vivo* было показано, что IL-4 обладает стимулирующим влиянием на рост опухолевых клеток РПЖ [10]. Выживаемость атипичных клеток обеспечивается путем прямого антиапоптотического эффекта IL-4. Передача сигнала от IL-4 к IL-4R клеток опухолевой ткани (*in vivo*) сопровождается

экспрессией антиапоптотических белков cFLIP, PED, FLAME-1 и Bcl-x(L) [11]. В клинических наблюдениях установлено, что подъем уровня IL-4 наблюдается при кастрационно-резистентном РПЖ [12].

Хромогранин (CGA или GRN-A) относится к семейству гранин белков, синтезируется всеми изученными нейроэндокринными клетками и кодируется геном *CHGA*. В эксперименте было установлено, что регуляция роста клеток предстательной железы возможна за счет GRN-A белков. Некоторые исследователи предложили рассмотреть GRN-A в качестве прогностического и диагностического маркера РПЖ, так как последний секретируется клетками предстательной железы [13]. Недостаток применения CGA как биомаркера заключается в том, что нейроэндокринные клетки присутствуют не во всех гистологических вариантах РПЖ и не способны выявляться на самой ранней стадии [3]. В случае первично-локализованного РПЖ хромогранин является неблагоприятным прогностическим маркером биохимического рецидива [14].

Сывороточными маркерами могут быть и белки семейства калликреинов – калликреинсвязанная пептидаза-2 (KLK-2) и калликреинсвязанная пептидаза-11 (KLK-11). Эти белки являются сериновыми протеазами из того же семейства, что и ПСА, но они имеют большую диагностическую ценность, особенно при совместном определении ПСА и KLK-2 и KLK-11 [15]. KLK-2 лучше помогает прогнозировать биохимический рецидив рака простаты, чем ПСА, а также имеет диагностическое значение в оценке экстракапсулярного разрастания и объема опухоли. KLK-11 является ранним предиктором рака предстательной железы в сыворотке [16].

Урокиназа – активатор пламиногена (uPA) – сериновая протеаза, катализирующая превращение пламиногена в активную форму – плазмин. Несмотря на то, что урокиназа имеет слабую диагностическую ценность, ее сывороточный уровень дает представление о прогрессировании рака простаты и наличии костных метастазов [17]. По данным литературы, uPA – предиктор биохимического рецидива рака предстательной железы и метастатического поражения костей, ее уровень связан с наличием отдаленных метастазов на момент начала оперативного лечения, что имеет прогностическое значение [19].

### Тканевые маркеры

Ki67 – белковый ядерный антиген, широко применяемый для оценки пролиферативной активности опухолевых клеток и экспрессирующийся во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 стадии [19]. Экспрессия данного белка существенно выше при злокачественных новообразованиях, чем при доброкачественных процессах. Индекс пролиферативной активности тем выше, чем выше шкала

Глисона, т.е. ниже степень дифференцировки РПЖ. Такой морфологический признак, как перинеуральная инвазия, в сочетании с сверхэкспрессией Ki67, высоким индексом Глисона являются предикторами прогрессирования РПЖ, рецидива и низкой выживаемости в группе больных после радикальной простатэктомии (РПЭ) [20]. В ряде исследований опубликованы данные, касающиеся прогностической значимости Ki67 для биохимического рецидива, развития метастазов после РПЭ и лучевой терапии [21].

Белки семейства Bcl-2 являются ключевыми регуляторами механизма апоптоза, включающими как проапоптотические, так и антиапоптотические протеины [22]. Основные белки Bcl-2 семейства были идентифицированы в качестве определяющего онкогена при фолликулярной лимфоме. Экспрессия Bcl-2 блокирует апоптоз, в частности набухание цитоплазматической мембраны, конденсацию ядра и расщепление ДНК. Изменения в экспрессии Bcl-2 белков отмечаются при многих злокачественных новообразованиях, в том числе и при раке предстательной железы. Повышенная экспрессия Bcl-2 в сочетании с низким уровнем экспрессии E-кадгерина является независимым фактором прогноза биохимического рецидива у пациентов с РПЖ pT2 стадией [23]. Гиперэкспрессия Bcl-2 коррелирует как с высоким индексом опухоли по шкале Глисона, так и с коротким безрецидивным (биохимическим) периодом у пациентов после химической кастрации [24].

E-cadherin (ECAD), являясь главным медиатором межклеточной адгезии, соединяет и тем самым обеспечивает связь между соседними здоровыми клетками и окружающим межклеточным матриксом. Процесс программируемой гибели клетки, наступившей в результате утраты связи с внеклеточным матриксом и соседними клетками, называется «anoikis» [25]. Потеря способности E-кадгерина регулировать эпителиально-мезенхимальный переход обуславливает способность клеток РПЖ уклоняться от «anoikis» и успешно осуществлять инвазию и развитие метастазов. По результатам многих исследований утрата экспрессии ECAD является предиктором развития метастазов и высокой способностью к инвазии РПЖ [26].

Ранний антиген рака предстательной железы (EPSCA) – ядерный матричный протеин, ассоциированный с альтерацией ядра при раннем развитии РПЖ, впервые был выделен из ткани предстательной железы крыс. Являясь жизненно важным компонентом ядерного матрикса, данный белок способен задавать форму и организацию ядра. Корреляция между изменениями в ядерной матрице и ядерным полиморфизмом отражается при РПЖ [27]. EPSCA был найден и при фоновых процессах, предшествующих РПЖ, в частности интраэпителиальной неоплазии предстательной железы и пролиферативной воспалительной атрофии

[28]. Кроме того, продукция белка наблюдалась у мужчин с неизменной структурой предстательной железы, но в последующем развившимся РПЖ [29]. Сывороточный уровень EPSCA-2 имеет высокую чувствительность в диагностике рака предстательной железы и может использоваться для дифференцировки первично-локализованного рака от метастатического поражения железы [30]. Некоторые исследователи предполагают возможное наличие связи EPSCA с ранними этапами канцерогенеза, так как взаимосвязь между EPSCA и стадией процесса, градацией Глисона после РПЭ отсутствует [27]. Таким образом, EPSCA способен выступать в качестве раннего маркера развития РПЖ, но требует дальнейшего изучения.

Антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA) – мембранный гликопротеин, экспрессирующийся в ткани простаты. Несмотря на то, что экспрессия PSCA активируется в большинстве вариантов РПЖ, биологическая роль остается не совсем ясной [31]. Установлена взаимосвязь между высоким риском развития биохимического рецидива РПЖ и сверхэкспрессией PSCA [32]. Экспрессия PSCA коррелирует со шкалой Глисона, инвазией в семенные пузырьки и капсулу при РПЖ [33].

Alpha-methyl CoA racemase (AMACR) является митохондриальным и пероксисомальным ферментом, участвующим в  $\beta$ -окислении разветвленных цепей жирных кислот и их биосинтезе [34]. Согласно литературным данным, максимальная интенсивность экспрессии AMACR отмечается при РПЖ, что делает его применимым в качестве биомаркера. Сочетание экспрессии AMACR с маркерами p63 и высокомолекулярным цитокератином может значительно увеличить точность морфологической диагностики и позволит избежать повторных биопсий [13]. Интерпретация результатов окрашивания с применением AMACR требует определенного опыта морфолога, так как его экспрессия может быть неоднородной [35]. Тем не менее повышение диагностической ценности в случаях клинически локализованного и метастатического РПЖ стало возможным благодаря сочетанию AMACR и сывороточного ПСА [36]. Имеются данные о том, что сверхэкспрессия данного белка может выступать в качестве прогностического маркера метастазирования и биохимического рецидива [37].

Другим прогностическим маркером рака предстательной железы может выступить фермент поли-(АДФ-рибоза)-полимераза (PARP-1), отвечающий за репарацию ДНК при ее повреждении. Данный энзим катализирует присоединение АДФ-рибозы от молекулы НАД к поврежденной ДНК. Повышенная экспрессия PARP-1 в опухолевых клетках ведет к увеличению их устойчивости при терапии рака простаты [38]. Также рассматривается возможность участия PARP-1 в транскрипции при синтезе различных белков, участвующих в прогрессировании опухолевого процесса [39]. Инги-

бирование фермента PARP-1 ведет к уменьшению прогрессирования рака предстательной железы, особенно у пациентов с мутацией гена BRCA. При применении ингибиторов наблюдается повышение цитотоксического действия от ионизирующего излучения [40].

### Молекулярно-генетические и эпигенетические маркеры

Гены слияния TMPRSS2-ERG. TMPRSS2 – является андроген-регулируемой трансмембранной серинпротеазой II типа, экспрессирующейся в предстательной железе. Слияние между TMPRSS2 и генами семейства транскрипционных факторов *ERG* и *ETV1*, регулирующих экспрессию генов, участвующих в процессах роста, дифференцировки, трансформации клеток, обнаруживается при раке предстательной железы [41]. Прогрессирование опухолевого процесса идет путем утраты промотора аллели TMPRSS2 с присоединением его к одной из аллелей *ERG*, в результате чего происходит сверхэкспрессия членов семейства транскрипции ETS в раковых клетках и прогрессирование опухоли [42]. Впервые перестановка между генами TMPRSS2 и *ERG/ETV1* была обнаружена при онкогематологических заболеваниях [16]. Позже было установлено, что TMPRSS2-ERG – наиболее часто перестраиваемые гены слияния при РПЖ [43]. Показано, что данное слияние генов происходит у 42 % пациентов с раком предстательной железы, у 20 % больных с интраэпителиальной неоплазией и почти не наблюдается при доброкачественной гиперплазии предстательной железы. У пациентов с позитивным слиянием TMPRSS2-ERG число летальных случаев увеличивалось в 2,7 раза, по сравнению с пациентами без слияния генов [44]. Имеются данные, касающиеся прогностической роли слияния генов в отношении биохимического рецидива [45].

RASSF1 – ген-супрессор опухоли, кодирует белки RASSF1A и RASSF1C. Данные белки связываются с микротрубочками клеток и защищают их от дестабилизации, а также контролируют клеточный цикл и митотическое деление. При гиперметилировании промотора гена RASSF1 теряется его супрессивная функция [46]. Было показано, что чем больше метилирование промотора гена, тем агрессивнее злокачественная опухоль. Обнаружено, что процесс метилирования данного гена значимо выше в карциномах с суммой баллов по шкале Глисона 7–10 в сравнении с более дифференцированными опухолями (4–6 баллов по шкале Глисона) [47]. Метилирование гена происходит также и при доброкачественной гиперплазии железы. По литературным данным, в карциноме это наблюдается в 75 %, в ДГПЖ – в 20 % случаев. Повысить экспрессию гена можно, используя деметилирующие агенты – ингибиторы ДНК-метилтрансферазы, такие как 5-aza-dC и

трихостатин А (TSA) [48]. Определение наличия метилирования гена RASSF1 может быть использовано в клинической практике при раннем выявлении рака предстательной железы и в оценке потенциального прогрессирования опухолевого процесса у пациентов с РПЖ [47].

PBOV1 – prostate and breast cancer overexpressed 1 (UROC28) – белок-кодирующий ген. Впервые был описан G. An et al., которые обнаружили его гиперэкспрессию при раке предстательной железы, молочной железы и мочевого пузыря. Указанный ген возник de novo из некодируемой части генома в процессе серий сдвига и мутаций стоп-кодонов [49]. В исследовании T. Pan et al. получены данные о повышенной экспрессии этого гена в клетках рака простаты и в метастазах, в то время как в нормальной ткани железы и при ДГПЖ гиперэкспрессия не обнаруживалась. Доказано, что этот ген является онкогеном, способствует пролиферации клеток путем подавления ингибиторов клеточного цикла P21 и P27 и увеличения уровня циклина D<sub>1</sub> [50]. Экспрессия гена PBOV1 регулируется андрогенами через факторы транскрипции FOXA-1 и FOXA-2. Также возможна активация экспрессии гена через сигнальный путь «Hedgehog signaling», и уровень PBOV1 коррелирует с уровнем белка sonic hedgehog – протеин, кодируется геном *SHH* и участвует в органогенезе у эмбриона, контролирует деление стволовых клеток у взрослых и играет роль в развитии некоторых видов рака. Фактор FOXA2 является посредником в сигнальном пути hedgehog активации гена PBOV1 [51].

PRAC1 (prostate cancer susceptibility candidate 1) – ген, экспрессирующийся в ткани предстательной железы, толстой и прямой кишки, мочевого пузыря. В исследовании G. Lenka et al. изучалась экспрессия гена при ДГПЖ и при раке простаты в зависимости от степени злокачественности карциномы. Наибольшие показатели экспрессии наблюдались в тканях доброкачественной гиперплазии предстательной железы, меньшие – при карциноме. Уровень экспрессии PRAC1 был выше в высокодифференцированных опухолях в сравнении с новообразованиями, имеющими большую сумму баллов по шкале Глисона [52]. Известно, что регуляция транскрипции данного гена идет андрогеннезависимым путем, несмотря на то, что ген наиболее активен в андрогенчувствительных тканях. Предполагается, что экспрессия уменьшается вследствие метилирования гена PRAC1. После применения Децитабина (5-aza-CdR) существенно повысилась экспрессия гена PRAC1. Эти результаты говорят о несомненной роли гена в патогенезе РПЖ, поэтому требуется его дальнейшее изучение в качестве прогностического маркера рака простаты [52].

NOXB13 – ген, кодирующий протеин, связывающийся с рецептором андрогена и выступающий в роли фактора транскрипции, а также непосред-

ственно являющийся модулятором транскрипции как андрогензависимых, так и андрогеннезависимых участков генома. Наличие мутации в аллеле G84E гена HOXB13, которая имеется у 0,1–0,6 % европейского населения, связывают с повышенным риском и наследственным механизмом раннего развития РПЖ [53]. В исследовании C.V. Zabalza et al. было изучено 12 400 образцов тканей рака простаты на наличие гиперэкспрессии HOXB13, иммуногистохимически определялось усиленное окрашивание в 29,3 % и слабое в 22,3 %, остальные образцы не окрашивались [54]. Авторами показано, что имеется корреляция степени экспрессии HOXB13 с активностью андрогенных рецепторов, в то же время комплекс HOXB13/AR отрицательно регулирует уровень ПСА; высокий уровень ПСА объясняется его андрогеннезависимым путем регуляции через сигнальный путь MAPK. Комплекс HOXB13/AR также увеличивает слияние генов TMPRSS2 и ERG. Однако показано, что при мутации аллеля G84E, наоборот, происходит снижение экспрессии ERG, что связано с нарушением андрогенной стимуляции. Также гиперэкспрессия HOXB13 и ERG коррелирует с наличием делеции гена PTEN. Таким образом, ген HOXB13 может являться независимым прогностическим маркером при раке предстательной железы.

Ген фосфатазы и гомолога тензина (*PTEN*) кодирует и экспрессирует белок опухолевой супрессии. Обладая каталитической активностью, белок PTEN отщепляет 3'-фосфат от фосфатидилинозитол-3-фосфата (PIP3) и преобразовывает его в фосфатидилинозитол-2-фосфат (PIP2) и таким образом инактивирует фосфатидил инозитол-3-киназный путь (PI3K) [55]. Инактивация PI3K приводит к торможению дальнейшей передачи сигнала к мишеням, обладающим антиапоптотической функцией и регуляцией пролиферативной и миграционной активности клеток [56]. В связи с регуляцией передачи клеточного сигнала потеря экспрессии PTEN приводит к чрезмерной активации протеин-киназы B, имеющей связь с неконтролируемой пролиферацией клеток, торможением апоптоза и усилением ангиогенеза

опухоли [57]. Потеря экспрессии PTEN отмечается при прогрессирующем РПЖ и связана с высоким риском рецидива и развитием ранних метастазов у пациентов с локализованным РПЖ [58]. Отсутствие активности гена *PTEN*, отвечающего за выработку белка при делеции в локусе хромосомы 10q23.3, способствует рецидиву РПЖ [59].

Новыми объектами поиска биомаркеров РПЖ являются микроРНК (miRNA). Обладая рядом преимуществ, микроРНК могут выступать в качестве полноценных диагностических и прогностических биомаркеров рака предстательной железы, а высокая стабильность и тканевая опухолевая специфичность делают их привлекательными для исследования. Отсутствие и/или подавление экспрессии микроРНК является наиболее часто наблюдаемым признаком при злокачественном процессе, предполагая, что они работают как гены-супрессоры опухоли. Подавление экспрессии miRNA-145 связано со многими злокачественными новообразованиями, в том числе и РПЖ [60]. Подавление экспрессии miRNA-143 и miRNA-145 негативно коррелирует с костными метастазами, шкалой Глисона и уровнем свободного ПСА при первично-локализованном РПЖ [55]. Прогностическую ценность в отношении биохимического рецидива РПЖ представляют собой Let-7b [61]. Изменение экспрессии профилей miRNA-let7c, miRNA-100 и miRNA-218 может свидетельствовать о прогрессировании первично-локализованного к метастатическому РПЖ [9].

Таким образом, согласно приведенным литературным данным, существует широкий спектр молекулярно-биологических маркеров, которые позволяют предсказать прогноз РПЖ не только после проводимого комбинированного лечения, но и на ранней стадии злокачественного процесса. Ряд имеющихся маркеров может быть использован для скрининга и раннего выявления как возникновения, так и рецидива опухоли [62]. Однако противоречивые результаты исследований в отношении некоторых белков и генов требуют дальнейшего изучения, их валидации с последующим внедрением в клиническую практику.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2014; 250.
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics 2013 CA Cancer J Clin. 2013 Jan; 63 (1): 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
3. Cross D.S., Ritter M., Reding D.J. Historical prostate cancer screening and treatment outcomes from a single institution. Clin Med Res. 2012 Aug; 10 (3): 97–105. doi: 10.3121/cmr.2011.1042.
4. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L., Minasian L.M., Ford L.G., Lippman S.M., Crawford E.D., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27; 350 (22): 2239–46.
5. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihle R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005 May 1; 23 (13): 2911–7.

6. Poncet N., Guillaume J., Mouchiroud G. Epidermal growth factor receptor trans-activation is implicated in IL-6-induced proliferation and ERK1/2 activation in non-transformed prostate epithelial cells. Cell Signal. 2011 Mar; 23 (3): 572–8. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.11.009.
7. Guo Y., Xu F., Lu T., Duan Z., Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. Cancer Treat Rev. 2012 Nov; 38 (7): 904–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
8. Nguyen D.P., Li J., Tewari A.K. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin-6. BJU Int. 2014 Jun; 113 (6): 986–92. doi: 10.1111/bju.12452.
9. Reis S.T., Timoszczuk L.S., Pontes-Junior J., Viana N., Silva I.A., Dip N., Srougi M., Leite K.R. The role of micro RNAs let7c, 100 and 218 expression and their target RAS, C-MYC, BUB1, RB, SMARCA5, LAMB3 and Ki-67 in prostate cancer. Clinics (Sao Paulo). 2013 May; 68 (5): 652–7. doi: 10.6061/clinics/2013(05)12.
10. Lee S.O., Pinder E., Chun J.Y., Lou W., Sun M., Gao A.C. Interleukin-4 stimulates androgen-independent growth in LNCaP human prostate cancer cells. Prostate. 2008 Jan 1; 68 (1): 85–91. doi: 10.1002/pros.20691.

11. Todaro M., Lombardo Y., Francipane M.G., Alea M.P., Cammareri P., Iovino F., Di Stefano A.B., Di Bernardo C., Agrusa A., Condorelli G., Walczak H., Stassi G. Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4. *Cell Death Differ.* 2008 Apr; 15 (4): 762–72. doi: 10.1038/sj.cdd.4402305.
12. Takeshi U., Sadar M.D., Suzuki H., Akakura K., Sakamoto S., Shimbo M., Suyama T., Imamoto T., Komiya A., Yukio N., Ichikawa T. Interleukin-4 in patients with prostate cancer *Anticancer Res.* 2005 Nov-Dec; 25 (6C): 4595–8.
13. Paner G.P., Luthringer D.J., Amin M.B. Best practice in diagnostic immunohistochemistry: prostate carcinoma and its mimics in needle core biopsies. *Arch Pathol Lab Med.* 2008 Sep; 132 (9): 1388–96. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[1388:BPIDIP]2.0.CO;2.
14. Ma Z., Tsuchiya N., Yuasa T., Huang M., Obara T., Narita S., Horikawa Y., Tsuruta H., Saito M., Satoh S., Ogawa O., Habuchi T. Clinical significance of polymorphism and expression of chromogranin-A and endothelin-1 in prostate cancer. *J Urol.* 2010 Sep; 184 (3): 1182–8. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.063.
15. Hong S.K. Kallikreins as Biomarkers for Prostate Cancer. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 526341. doi: 10.1155/2014/526341.
16. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem.* 2008 Dec; 54 (12): 1951–60. doi: 10.1373/clinchem.2008.110668.
17. McCabe N.P., Angwafo F.F. III, Zaher A., Selman S.H., Kouinche A., Jankun J. Expression of soluble urokinase plasminogen activator receptor may be related to outcome in prostate cancer patients. *Oncol Rep.* 2000 Jul-Aug; 7 (4): 879–82.
18. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D., Park S., Alam N., Wheeler T.M., Slawin K.M. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 349–355. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6853.
19. Endl E., Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res.* 2000 Jun 15; 257 (2): 231–7. doi: 10.1006/excr.2000.4888.
20. Tollefson M.K., Karnes R.J., Kwon E.D., Lohse C.M., Rangel L.J., Mynderse L.A., Cheville J.C., Sebo T.J. Prostate Cancer Ki-67 (MIB-1) Expression, Perineural Invasion, and Gleason Score as Biopsy-Based Predictors of Prostate Cancer Mortality: The Mayo Model. *Mayo Clin Proc.* 2014 Mar; 89 (3): 308–18. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.12.001.
21. Miyake H., Murakami M., Kurahashi T., Takenaka A., Fujisawa M. Expression of potential molecular markers in prostate cancer: correlation with clinicopathological outcomes in patients undergoing radical prostatectomy. *Urol Oncol.* 2010 Mar-Apr; 28 (2): 145–51. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.08.001.
22. Adams J.M., Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. *Curr. Opin. Immunol.* 2007; 19: 488–96. doi: 10.1016/j.coi.2007.05.004.
23. Zhou M., Aydin H., Kanane H., Epstein J.I. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? *Am. J. Surg. Pathol.* 2004; 28: 239–243.
24. Vergis R., Corbishley C.M., Thomas K., Horwich A., Huddart R., Khoo V., Eeles R., Sydes M.R., Cooper C.S., Dearnaley D., Parker C. Expression of Bcl-2, p53, and MDM2 in localized prostate cancer with respect to the outcome of radical radiotherapy dose escalation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Sep 1; 78 (1): 35–41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1728.
25. Rennebeck G., Martelli M., Kyprianou N. Anoikis and survival connections in the tumor microenvironment: is there a role is prostate cancer metastasis. *Cancer Res.* 2005 Dec 15; 65 (24): 11230–5.
26. Kuefer R., Hofer M.D., Zorn C.S., Engel O., Volkmer B.G., Juarez-Brito M.A., Eggel M., Gschwend J.E., Rubin M.A., Day M.L. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer. *Br J Cancer.* 2005 Jun 6; 92 (11): 2018–23. doi: 10.1038/sj.bjc.6602599.
27. Uetsuki H., Tsunemori H., Taoka R., Haba R., Ishikawa M., Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. *J Urol.* 2005 Aug; 174 (2): 514–8. doi: 10.1097/01.ju.0000165154.41159.b1.
28. Dhir R., Vietmeier B., Arlotti J., Acquafondata M., Landsittel D., Masterson R., Getzenberg R.H. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. *J Urol.* 2004 Apr; 171 (4): 1419–23. doi: 10.1097/01.ju.0000116545.94813.27.
29. Hansel D.E., DeMarzo A.M., Platz E.A., Jadallah S., Hicks J., Epstein J.I., Partin A.W., Netto G.J. Early prostate cancer antigen expression in predicting presence of prostate cancer in men with histologically negative biopsies. *J Urol.* 2007 May; 177 (5): 1736–40. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.013.
30. Leman E.S., Cannon G.W., Trock B.J., Sokoll L.J., Chan D.W., Mangold L., Partin A.W., Getzenberg R.H. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. *Urology.* 2007 Apr; 69 (4): 714–20.
31. Ramirez M.L., Nelson E.C., Evans C.P. Beyond prostate-specific antigen: alternate serum markers. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008; 11 (3): 216–29. doi: 10.1038/pcan.2008.2.
32. Han K.R., Seligson D.B., Liu X., Horvath S., Shintaku P.I., Thomas G.V., Said J.W., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen expression is associated with Gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer. *J Urol.* 2004 Mar; 171 (3): 1117–21. doi: 10.1097/01.ju.0000109982.60619.93.
33. Gu Z., Thomas G., Yamashiro J., Shintaku I.P., Dorey F., Raitano A., Witte O.N., Said J.W., Loda M., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. *Oncogene.* 2000 Mar 2; 19 (10): 1288–96. doi: 10.1038/sj.onc.1203426.
34. Lloyd M.D., Darley D.J., Wierzbicki A.S., Threadgill M.D. Alphamethylacyl-CoA racemase – an ‘obscure’ metabolic enzyme takes centre stage. *FEBS J.* 2008 Mar; 275 (6): 1089–102. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06290.x.
35. Gologan A., Bastacky S., McHale T., Yu J., Cai C., Monzon-Bordonaba F., Dhir R. Age-associated changes in alpha-methyl CoA racemase (AMACR) expression in nonneoplastic prostatic tissues. *Am J Surg Pathol.* 2005 Nov; 29 (11): 1435–41.
36. Cardillo M.R., Gentile V., Ceccariello A., Giacomelli L., Mesinetti S., Di Silverio F. Can p503s, p504s and p510s gene expression in peripheral-blood be useful as a marker of prostatic cancer? *BMC Cancer.* 2005; 5: 111. doi: 10.1186/1471-2407-5-111.
37. Ouyang B., Leung Y.K., Wang Y., Chung E., Levin L., Bracken B., Cheng L., Ho S.M. Alpha-Methylacyl-CoA racemase spliced variants and their expression in normal and malignant prostate tissues. *Urology.* 2011 Jan; 77 (1): 249.e1–7. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.005.
38. Deshmukh D., Qiu Y. Role of PARP-1 in prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol.* 2015 Apr 25; 3 (1): 1–12.
39. Wacker D.A., Ruhl D.D., Balagamwala E.H., Hope K.M., Zhang T., Kraus W.L. The DNA binding and catalytic domains of poly(ADP-ribose) polymerase-1 cooperate in the regulation of chromatin structure and transcription. *Mol Cell Biol.* 2007 Nov; 27 (21): 7475–85. doi: 10.1128/MCB.01314-07.
40. Peralta-Leal A., Rodriguez-Vargas J.M., Aguilar-Quesada R., Rodriguez M.I., Linares J.L., de Almodovar M.R., Oliver F.J. PARP inhibitors: new partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med.* 2009 Jul 1; 47 (1): 13–26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.008.
41. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008 Jul; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.
42. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Mar; 13 (1): 47–51. doi: 10.1038/pcan.2009.28.
43. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005 Oct 28; 310 (5748): 644–8. doi: 10.1126/science.1117679.
44. Demicheli F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Muir L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene.* 2007 Jul 5; 26 (31): 4596–9. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.
45. Chia J.Y., Gajewski J.E., Xiao Y., Zhu H.J., Cheng H.C. Unique biochemical properties of the protein tyrosine phosphatase activity of PTEN-demonstration of different active site structural requirements for phosphopeptide and phospholipid phosphatase activities of PTEN. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Sep; 1804 (9): 1785–95. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.05.009.
46. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian J Androl.* 2013 May; 15 (3): 333–9. doi: 10.1038/aja.2013.6.
47. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene.* 2002 Oct 3; 21 (44): 6835–40. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.
48. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Poikot D., Chen Z., Majid S., Enoki-da H., Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 May 1; 13 (9): 2541–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.
49. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res.* 2000 Dec 15; 60 (24): 7014–20.

50. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets Ther.* 2016 Feb 16; 9: 787–95. doi: 10.2147/OTT.S92682.
51. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.
52. Lenka G., Weng W.H., Chuang C.K., Ng K.F., Pang S.T. Aberrant expression of the PRAC gene in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2013 Dec; 43 (6): 1960–6. doi: 10.3892/ijo.2013.2117.
53. Norris J.D., Chang C.Y., Wittmann B.M., Kunder R.S., Cui H., Fan D., Joseph J.D., McDonnell D.P. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Mol Cell.* 2009 Nov 13; 36 (3): 405–16. doi: 10.1016/j.molcel.2009.10.020.
54. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsoulakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget.* 2015 May 20; 6 (14): 12822–34. doi: 10.18632/oncotarget.3431.
55. Peng X., Guo W., Liu T., Wang X., Tu X., Xiong D., Chen S., Lai Y., Du H., Chen G., Liu G., Tang Y., Huang S., Zou X. Identification of miRs-143 and -145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20341. doi: 10.1371/journal.pone.0020341.
56. Li L., Ittmann M.M., Ayala G., Tsai M.J., Amato R.J., Wheeler T.M., Miles B.J., Kadmon D., Thompson T.C. The emerging role of the PI3K-Akt pathway in prostate cancer progression. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(2): 108–18. doi: 10.1038/sj.pcan.4500776.
57. Carnero A., Blanco-Aparicio C., Renner O., Link W., Leal J.F. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008 May; 8 (3): 187–98.
58. Chaux A., Peskoe S.B., Gonzalez-Roibon N., Schultz L., Albadine R., Hicks J., De Marzo A.M., Platz E.A., Netto G.J. Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol.* 2012 Nov; 25 (11): 1543–9. doi: 10.1038/modpathol.2012.104.
59. Choucair K., Ejdelman J., Brimo F., Aprikian A., Chevalier S., Lapointe J. PTEN genomic deletion predicts prostate cancer recurrence and is associated with low AR expression and transcriptional activity. *BMC Cancer.* 2012 Nov 22; 12: 543. doi: 10.1186/1471-2407-12-543.
60. Suh S.O., Chen Y., Zaman M.S., Hirata H., Yamamura S., Shahr-yari V., Liu J., Tabatabai Z.L., Kakar S., Deng G., Tanaka Y., Dahiya R. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2011 May; 32 (5): 772–8. doi: 10.1093/carcin/bgr036.
61. Schubert M., Spahn M., Kneitz S., Scholz C.J., Joniau S., Stroebel P., Riedmiller H., Kneitz B. Distinct microRNA expression profile in prostate cancer patients with early clinical failure and the impact of let-7 as prognostic marker in high-risk prostate cancer. *PLoS One.* 2013 Jun 14; 8 (6): e65064. doi: 10.1371/journal.pone.0065064.
62. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. *Сибирский онкологический журнал.* 2014; 2: 46–55.

Поступила 15.10.16  
Принята в печать 16.01.17

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вторушин Сергей Владимирович**, доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

**Безгодова Наталья Владимировна**, очный аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: natalia.bezgodova@mail.ru.

**Плешкунов Александр Андреевич**, студент 6-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: alexandrpleshkunoff@mail.ru.

**Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить**

## MOLECULAR BIOLOGICAL FACTORS IN THE PREDICTION OF PROSTATE CANCER

**S.V. Vtorushin<sup>1,2</sup>, N.V. Bezgodova<sup>2</sup>, A.A. Pleshkunov<sup>2</sup>**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk<sup>1</sup>

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: wtorushin@rambler.ru<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>,

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia<sup>2</sup>

#### Abstract

**Purpose:** to review the available data on molecular-genetic diagnostic and prognostic markers in prostate cancer. **Material and methods.** The following electronic databases were used for our systematic review: Medline, Cochrane Library and Elibrary. Of 540 studies, 61 were used for our systematic review. **Results.** There are currently a variety of both prognostic and diagnostic markers used for diagnosis and treatment of prostate cancer. The review presents the classification of markers depending on the method and medium in which they were identified. The molecular mechanisms of participation of the different genes and proteins in the pathogenesis and progression of prostate carcinoma were analyzed and the potential importance of their use in clinical practice was provided. **Conclusion.** Many of the existing markers can be used for screening and early detection of tumors, and they have been proved to have a prognostic value. However, contradictory

findings with regard to certain proteins and genes require further study, their validation with the subsequent implementation into clinical practice.

**Key words:** prostate cancer, molecular biological prognostic markers.

#### REFERENCES

1. Chissov V.I., Starinsky V.V., Petrova G.V. Cancer incidence and mortality in Russia in 2013. M., 2014; 250. [in Russian]
2. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics 2013. CA Cancer J Clin. 2013 Jan; 63 (1): 11–30. doi: 10.3322/caac.21166.
3. Cross D.S., Ritter M., Reding D.J. Historical prostate cancer screening and treatment outcomes from a single institution. Clin Med Res. 2012 Aug; 10 (3): 97–105. doi: 10.3121/cm.2011.1042.
4. Thompson I.M., Pauler D.K., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Parnes H.L., Minasian L.M., Ford L.G., Lippman S.M., Crawford E.D., Crowley J.J., Coltman C.A. Jr. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. N Engl J Med. 2004 May 27; 350 (22): 2239–46.
5. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., Daggy J.K., Foster R.S., Bihle R., Gardner T.A. The Combined percentage of Gleason patterns 4 and 5 is the best predictor of cancer progression after radical prostatectomy. J Clin Oncol. 2005 May 1; 23 (13): 2911–7.
6. Poncet N., Guillaume J., Mouchiroud G. Epidermal growth factor receptor trans-activation is implicated in IL-6-induced proliferation and ERK1/2 activation in non-transformed prostate epithelial cells. Cell Signal. 2011 Mar; 23 (3): 572–8. doi: 10.1016/j.cellsig.2010.11.009.
7. Guo Y., Xu F., Lu T., Duan Z., Zhang Z. Interleukin-6 signaling pathway in targeted therapy for cancer. Cancer Treat Rev. 2012 Nov; 38 (7): 904–10. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.04.007.
8. Nguyen D.P., Li J., Tewari A.K. Inflammation and prostate cancer: the role of interleukin-6. BJU Int. 2014 Jun; 113 (6): 986–92. doi: 10.1111/bju.12452.
9. Reis S.T., Timoszczyk L.S., Pontes-Junior J., Viana N., Silva I.A., Dip N., Srougi M., Leite K.R. The role of micro RNAs let7c, 100 and 218 expression and their target RAS, C-MYC, BUB1, RB, SMARCA5, LAMB3 and Ki-67 in prostate cancer. Clinics (Sao Paulo). 2013 May; 68 (5): 652–7. doi: 10.6061/clinics/2013(05)12.
10. Lee S.O., Pinder E., Chun J.Y., Lou W., Sun M., Gao A.C. Interleukin-4 stimulates androgen-independent growth in LNCaP human prostate cancer cells. Prostate. 2008 Jan 1; 68 (1): 85–91. doi: 10.1002/pros.20691.
11. Todaro M., Lombardo Y., Francipane M.G., Alea M.P., Cammareri P., Iovino F., Di Stefano A.B., Di Bernardo C., Agrusa A., Condorelli G., Walczak H., Stassi G. Apoptosis resistance in epithelial tumors is mediated by tumor-cell-derived interleukin-4. Cell Death Differ. 2008 Apr; 15 (4): 762–72. doi: 10.1038/sj.cdd.4402305.
12. Takeshi U., Sadar M.D., Suzuki H., Akakura K., Sakamoto S., Shimbo M., Suyama T., Imamoto T., Komiya A., Yukio N., Ichikawa T. Interleukin-4 in patients with prostate cancer. Anticancer Res. 2005 Nov-Dec; 25 (6C): 4595–8.
13. Paner G.P., Luthringer D.J., Amin M.B. Best practice in diagnostic immunohistochemistry: prostate carcinoma and its mimics in needle core biopsies. Arch Pathol Lab Med. 2008 Sep; 132 (9): 1388–96. doi: 10.1043/1543-2165(2008)132[1388:BPIDIP]2.0.CO;2.
14. Ma Z., Tsuchiya N., Yuasa T., Huang M., Obara T., Narita S., Horikawa Y., Tsuruta H., Saito M., Satoh S., Ogawa O., Habuchi T. Clinical significance of polymorphism and expression of chromogranin-A and endothelin-1 in prostate cancer. J Urol. 2010 Sep; 184 (3): 1182–8. doi: 10.1016/j.juro.2010.04.063.
15. Hong S.K. Kallikreins as Biomarkers for Prostate Cancer. Biomed Res Int. 2014; 2014: 526341. doi: 10.1155/2014/526341.
16. Sardana G., Dowell B., Diamandis E.P. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. Clin Chem. 2008 Dec; 54 (12): 1951–60. doi: 10.1373/clinchem.2008.110668.
17. McCabe N.P., Angwafo F.F. III, Zaher A., Selman S.H., Kouinche A., Jankun J. Expression of soluble urokinase plasminogen activator receptor may be related to outcome in prostate cancer patients. Oncol Rep. 2000 Jul-Aug; 7 (4): 879–82.
18. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D., Park S., Alam N., Wheeler T.M., Slawin K.M. Association of the circulating levels of the urokinase system of plasminogen activation with the presence of prostate cancer and invasion, progression, and metastasis. J. Clin. Oncol. 2007; 25: 349–355. doi: 10.1200/JCO.2006.05.6853.
19. Endl E., Gerdes J. The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. Exp Cell Res. 2000 Jun 15; 257 (2): 231–7. doi: 10.1006/excr.2000.4888.
20. Tollefson M.K., Karnes R.J., Kwon E.D., Lohse C.M., Rangel L.J., Mynderse L.A., Chevillat J.C., Sebo T.J. Prostate Cancer Ki-67 (MIB-1) Expression, Perineural Invasion, and Gleason Score as Biopsy-Based Predictors of Prostate Cancer Mortality: The Mayo Model. Mayo Clin Proc. 2014 Mar; 89 (3): 308–18. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.12.001.
21. Miyake H., Muramaki M., Kurahashi T., Takenaka A., Fujisawa M. Expression of potential molecular markers in prostate cancer: correlation with clinicopathological outcomes in patients undergoing radical prostatectomy. Urol Oncol. 2010 Mar-Apr; 28 (2): 145–51. doi: 10.1016/j.urolonc.2008.08.001.
22. Adams J.M., Cory S. Bcl-2-regulated apoptosis: mechanism and therapeutic potential. Curr. Opin. Immunol. 2007; 19: 488–96. doi: 10.1016/j.coi.2007.05.004.
23. Zhou M., Aydin H., Kanane H., Epstein J.I. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? Am. J. Surg. Pathol. 2004; 28: 239–243.
24. Vergis R., Corbishley C.M., Thomas K., Horwich A., Huddart R., Khoo V., Eeles R., Sydes M.R., Cooper C.S., Dearnaley D., Parker C. Expression of Bcl-2, p53, and MDM2 in localized prostate cancer with respect to the outcome of radical radiotherapy dose escalation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Sep 1; 78 (1): 35–41. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.1728.
25. Rennebeck G., Martelli M., Kyprianou N. Anoikis and survival connections in the tumor microenvironment: is there a role is prostate cancer metastasis. Cancer Res. 2005 Dec 15; 65 (24): 11230–5.
26. Kuefer R., Hofer M.D., Zorn C.S., Engel O., Volkmer B.G., Juarez-Brito M.A., Eggel M., Gschwend J.E., Rubin M.A., Day M.L. Assessment of a fragment of e-cadherin as a serum biomarker with predictive value for prostate cancer. Br J Cancer. 2005 Jun 6; 92 (11): 2018–23. doi: 10.1038/sj.bjc.6602599.
27. Uetsuki H., Tsunemori H., Taoka R., Haba R., Ishikawa M., Kakehi Y. Expression of a novel biomarker, EPCA, in adenocarcinomas and precancerous lesions in the prostate. J Urol. 2005 Aug; 174 (2): 514–8. doi: 10.1097/01.ju.0000165154.1159.b1.
28. Dhir R., Vietmeier B., Arlotti J., Acquafondata M., Landsittel D., Masterson R., Getzenberg R.H. Early identification of individuals with prostate cancer in negative biopsies. J Urol. 2004 Apr; 171 (4): 1419–23. doi: 10.1097/01.ju.0000116545.94813.27.
29. Hansel D.E., DeMarzo A.M., Platz E.A., Jadallah S., Hicks J., Epstein J.I., Partin A.W., Netto G.J. Early prostate cancer antigen expression in predicting presence of prostate cancer in men with histologically negative biopsies. J Urol. 2007 May; 177 (5): 1736–40. doi: 10.1016/j.juro.2007.01.013.
30. Leman E.S., Cannon G.W., Trock B.J., Sokoll L.J., Chan D.W., Mangold L., Partin A.W., Getzenberg R.H. EPCA-2: a highly specific serum marker for prostate cancer. Urology. 2007 Apr; 69 (4): 714–20.
31. Ramirez M.L., Nelson E.C., Evans C.P. Beyond prostate-specific antigen: alternate serum markers. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2008; 11 (3): 216–29. doi: 10.1038/pcan.2008.2.
32. Han K.R., Seligson D.B., Liu X., Horvath S., Shintaku P.I., Thomas G.V., Said J.W., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen expression is associated with Gleason score, seminal vesicle invasion and capsular invasion in prostate cancer. J Urol. 2004 Mar; 171 (3): 1117–21. doi: 10.1097/01.ju.0000109982.60619.93.
33. Gu Z., Thomas G., Yamashiro J., Shintaku I.P., Dorey F., Raitano A., Witte O.N., Said J.W., Loda M., Reiter R.E. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. Oncogene. 2000 Mar 2; 19 (10): 1288–96. doi: 10.1038/sj.onc.1203426.
34. Lloyd M.D., Darley D.J., Wierzbicki A.S., Threadgill M.D. Alphamethylacyl-CoA racemase – an 'obscure' metabolic enzyme takes centre stage. FEBS J. 2008 Mar; 275 (6): 1089–102. doi: 10.1111/j.1742-4658.2008.06290.x.
35. Gologan A., Bastacky S., McHale T., Yu J., Cai C., Monzon-Bordonaba F., Dhir R. Age-associated changes in alpha-methyl CoA racemase (AMACR) expression in nonneoplastic prostatic tissues. Am J Surg Pathol. 2005 Nov; 29 (11): 1435–41.
36. Cardillo M.R., Gentile V., Ceccariello A., Giacomelli L., Mesinetti S., Di Silverio F. Can p503s, p504s and p510s gene expression in peripheral-blood be useful as a marker of prostatic cancer? BMC Cancer. 2005; 5: 111. doi: 10.1186/1471-2407-5-111.
37. Ouyang B., Leung Y.K., Wang V., Chung E., Levin L., Bracken B., Cheng L., Ho S.M. Alpha-Methylacyl-CoA racemase spliced variants and their expression in normal and malignant prostate tissues. Urology. 2011 Jan; 77 (1): 249.e1–7. doi: 10.1016/j.urology.2010.08.005.
38. Deshmukh D., Qiu Y. Role of PARP-1 in prostate cancer. Am J Clin Exp Urol. 2015 Apr 25; 3 (1): 1–12.
39. Wacker D.A., Ruhl D.D., Balagamwala E.H., Hope K.M., Zhang T., Kraus W.L. The DNA binding and catalytic domains of poly(ADP-ribose)

polymerase-1 cooperate in the regulation of chromatin structure and transcription. *Mol Cell Biol.* 2007 Nov; 27 (21): 7475–85. doi: 10.1128/MCB.01314-07.

40. Peralta-Leal A., Rodriguez-Vargas J.M., Aguilar-Quesada R., Rodriguez M.I., Linares J.L., de Almodóvar M.R., Oliver F.J. PARP inhibitors: new partners in the therapy of cancer and inflammatory diseases. *Free Radic Biol Med.* 2009 Jul 1; 47 (1): 13–26. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2009.04.008.

41. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008 Jul; 8 (7): 497–511. doi: 10.1038/nrc2402.

42. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., Furusato B., Hu Y., Sterbis J., Osborn D., Rosner I., Sesterhenn I.A., McLeod D.G., Srivastava S., Petrovics G. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2010 Mar; 13 (1): 47–51. doi: 10.1038/pcan.2009.28.

43. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., Dhanasekaran S.M., Mehra R., Sun X.W., Varambally S., Cao X., Tchinda J., Kuefer R., Lee C., Montie J.E., Shah R.B., Pienta K.J., Rubin M.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science.* 2005 Oct 28; 310 (5748): 644–8. doi: 10.1126/science.1117679.

44. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andrén O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., Adami H.O., Mucci L.A., Kantoff P.W., Andersson S.O., Chinnaiyan A.M., Johansson J.E., Rubin M.A. TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene.* 2007 Jul 5; 26 (31): 4596–9. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.

45. Chia J.Y., Gajewski J.E., Xiao Y., Zhu H.J., Cheng H.C. Unique biochemical properties of the protein tyrosine phosphatase activity of PTEN-demonstration of different active site structural requirements for phosphopeptide and phospholipid phosphatase activities of PTEN. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Sep; 1804 (9): 1785–95. doi: 10.1016/j.bbapap.2010.05.009.

46. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian J Androl.* 2013 May; 15 (3): 333–9. doi: 10.1038/aja.2013.6.

47. Liu L., Yoon J.H., Dammann R., Pfeifer G.P. Frequent hypermethylation of the RASSF1A gene in prostate cancer. *Oncogene.* 2002 Oct 3; 21 (44): 6835–40. doi: 10.1038/sj.onc.1205814.

48. Kawamoto K., Okino S.T., Place R.F., Urakami S., Hirata H., Kikuno N., Kawakami T., Tanaka Y., Pookot D., Chen Z., Majid S., Enoki-da H., Nakagawa M., Dahiya R. Epigenetic modifications of RASSF1A gene through chromatin remodeling in prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2007 May 1; 13 (9): 2541–8. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2225.

49. An G., Ng A.Y., Meka C.S., Luo G., Bright S.P., Cazares L., Wright G.L. Jr., Veltri R.W. Cloning and characterization of UROC28, a novel gene overexpressed in prostate, breast, and bladder cancers. *Cancer Res.* 2000 Dec 15; 60 (24): 7014–20.

50. Pan T., Wu R., Liu B., Wen H., Tu Z., Guo J., Yang J., Shen G. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets Ther.* 2016 Feb 16; 9: 787–95. doi: 10.2147/OTT.S92682.

51. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., Shilov E., Kozlov A. PBOV1 Is a Human De Novo Gene with Tumor-Specific Expression That Is As-

sociated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS One.* 2013; 8 (2): e56162. doi: 10.1371/journal.pone.0056162.

52. Lenka G., Weng W.H., Chuang C.K., Ng K.F., Pang S.T. Aberrant expression of the PRAC gene in prostate cancer. *Int J Oncol.* 2013 Dec; 43 (6): 1960–6. doi: 10.3892/ijo.2013.2117.

53. Norris J.D., Chang C.Y., Wittmann B.M., Kunder R.S., Cui H., Fan D., Joseph J.D., McDonnell D.P. The homeodomain protein HOXB13 regulates the cellular response to androgens. *Mol Cell.* 2009 Nov 13; 36 (3): 405–16. doi: 10.1016/j.molcel.2009.10.020.

54. Zabalza C.V., Meike A.M., Burdelski C., Wilczak W., Wittmer C., Kraft S., Krech T., Steurer S., Koop C., Hube-Magg C., Graefen M., Heinzer H., Minner S., Simon R., Sauter G., Schlomm T., Tsourlakis M.C. HOXB13 overexpression is an independent predictor of early PSA recurrence in prostate cancer treated by radical prostatectomy. *Oncotarget.* 2015 May 20; 6 (14): 12822–34. doi: 10.18632/oncotarget.3431.

55. Peng X., Guo W., Liu T., Wang X., Tu X., Xiong D., Chen S., Lai Y., Du H., Chen G., Liu G., Tang Y., Huang S., Zou X. Identification of miRs-143 and -145 that is associated with bone metastasis of prostate cancer and involved in the regulation of EMT. *PLoS One.* 2011; 6 (5): e20341. doi: 10.1371/journal.pone.0020341.

56. Li L., Ittmann M.M., Ayala G., Tsai M.J., Amato R.J., Wheeler T.M., Miles B.J., Kadmon D., Thompson T.C. The emerging role of the PI3K-Akt pathway in prostate cancer progression. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8(2): 108–18. doi: 10.1038/sj.pcan.4500776.

57. Carnero A., Blanco-Aparicio C., Renner O., Link W., Leal J.F. The PTEN/PI3K/AKT signalling pathway in cancer, therapeutic implications. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008 May; 8 (3): 187–98.

58. Chaux A., Peskoe S.B., Gonzalez-Roibon N., Schultz L., Albadine R., Hicks J., De Marzo A.M., Platz E.A., Netto G.J. Loss of PTEN expression is associated with increased risk of recurrence after prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol.* 2012 Nov; 25 (11): 1543–9. doi: 10.1038/modpathol.2012.104.

59. Choucair K., Ejdelman J., Brimo F., Aprikian A., Chevalier S., Lapointe J. PTEN genomic deletion predicts prostate cancer recurrence and is associated with low AR expression and transcriptional activity. *BMC Cancer.* 2012 Nov 22; 12: 543. doi: 10.1186/1471-2407-12-543.

60. Suh S.O., Chen Y., Zaman M.S., Hirata H., Yamamura S., Sharyari V., Liu J., Tabatabai Z.L., Kakar S., Deng G., Tanaka Y., Dahiya R. MicroRNA-145 is regulated by DNA methylation and p53 gene mutation in prostate cancer. *Carcinogenesis.* 2011 May; 32 (5): 772–8. doi: 10.1093/carcin/bgr036.

61. Schubert M., Spahn M., Kneitz S., Scholz C.J., Joniau S., Stroebe P., Riedmiller H., Kneitz B. Distinct microRNA expression profile in prostate cancer patients with early clinical failure and the impact of let-7 as prognostic marker in high-risk prostate cancer. *PLoS One.* 2013 Jun 14; 8 (6): e65064. doi: 10.1371/journal.pone.0065064.

62. Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisinina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdynseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2014; 2: 46–55. [in Russian]

Received 15.10.16

Accepted 16.01.17

## ABOUT THE AUTHORS

**Vtorushin Sergey V.**, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Anatomical Pathology and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2441-4720.

**Bezgodova Natalia V.**, postgraduate, Anatomical Pathology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: natalia.bezgodova@mail.ru.

**Pleshkunov Alexandr A.**, student, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia). E-mail: alexandrpleshkunoff@mail.ru.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**