

Актуальные вопросы молекулярной диагностики рака предстательной железы

Е.Н. Князев, К.А. Фомичева, К.М. Ньюшко, А.Д. Каприн, Б.Я. Алексеев, М.Ю. Шкурников
ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России;
125284 Москва, 2-й Боткинский пр., 3

Контакты: Кирилл Михайлович Ньюшко kirandja@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по частоте и 5-м по смертности злокачественным новообразованием у мужчин в мире. Несмотря на то, что рак предстательной железы выявляют в течение жизни у 15–20 % мужчин, риск наступления смерти от РПЖ составляет только около 3 %. Это означает, что не все случаи РПЖ должны иметь одинаковую тактику ведения.

Представленный обзор посвящен анализу современных исследований в области поиска молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования течения и выбора тактики лечения РПЖ, в том числе и при развитии резистентности к андрогендепривационной терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, молекулярно-генетические маркеры, рецепторы, мембранные белки, белок теплового шока, транскриптом, слияние генов, матричные рибонуклеиновые кислоты, антиген предстательной железы 3, полимеразная цепная реакция, экспрессия, гиперактивация

Molecular diagnosis of prostate cancer: Topical issues

E.N. Knyazev, K.A. Fomicheva, K.M. Nyushko, A.D. Kaprin, B.Ya. Alekseev, M.Yu. Shkurnikov

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Ministry of Health of Russia; 3, Second Botkinsky Pr., Moscow 125284

Prostate cancer (PC) is the second most common cancer and the fifth highest malignancy mortality rate in men worldwide. Although PC is detectable in 15–20% of men during life, its death risk is only about 3%. This means that not all PC cases require the same management tactics.

The given review analyzes the current investigations searching for molecular biological markers to predict the course of PC and to choose its treatment policy, including that in the development of resistance to androgen-deprivation therapy.

Key words: prostate cancer, molecular genetic markers, receptors, membrane proteins, heat shock protein, transcriptome, gene fusion, matrix ribonucleic acids, prostate cancer antigen 3, polymerase chain reaction, expression, hyperactivation

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является 2-м по частоте и 5-м по смертности злокачественным новообразованием у мужчин в мире. Наиболее высокие показатели заболеваемости РПЖ отмечаются в США, Канаде и ряде стран Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологической патологии. В России заболеваемость РПЖ продолжает неуклонно возрастать. Так, в 2012 г. зарегистрировано 27 046 новых случаев РПЖ, показатель заболеваемости составил 40,2 на 100 тыс. мужчин. Среднегодовой прирост заболеваемости составил 9,83 %, что соответствует первому месту по темпам прироста данного показателя [1]. Как правило, РПЖ развивается медленно, а случаи агрессивного развития РПЖ могут быть объяснены биологическими особенностями опухоли, связанными с устойчивостью к лучевой терапии или прогрессированием заболевания после проведенного радикального хирургического или лучевого лечения. Остается

не вполне ясным, какими конкретно молекулярно-генетическими свойствами можно объяснить данные особенности.

Нет четких рекомендаций касательно возраста начала прохождения скрининговых обследований для выявления РПЖ. Текущая скрининговая диагностика РПЖ включает метод пальцевого ректального исследования (ПРИ) с чувствительностью около 37 % и определение уровня простатспецифического антигена (ПСА), который повышен как при РПЖ, так и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ), что усложняет дифференциальную диагностику, особенно при значениях ПСА в «серой зоне» 4–10 нг/мл [2]. На основании результатов скрининга и стратификации риска при подозрении на РПЖ пациентам может быть рекомендовано проведение диагностической биопсии предстательной железы (ПЖ) под контролем ультразвука, однако данная методика имеет ограничения, связанные с техникой получения образцов, что в результате не позволяет обнаружить

около 20 % случаев РПЖ при первой процедуре. Кроме того, определенные области ПЖ, такие как ее передняя часть, в которой развивается более 25 % опухолей, остаются сложнодоступными для трансректальной биопсии [3]. Часто наблюдается неправильная оценка суммы баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) из-за недостаточно надежной информации об объеме, распространении и агрессивности опухоли. Первичная и повторная биопсия ПЖ – инвазивная процедура, сопряженная с риском гематоспермии, гематурии, ректального кровотечения, простатита, инфицирования и некоторых других осложнений, что остро ставит вопрос ранней диагностики РПЖ для принятия решения о целесообразности проведения биопсии.

Существует значительная разница между заболеваемостью РПЖ и смертностью от него. РПЖ выявляют в течение жизни у 15–20 % мужчин, однако риск наступления смерти от РПЖ составляет только около 3 %. Это означает, что не все случаи РПЖ должны иметь одинаковую тактику ведения. Исследование PIVOT, в ходе которого сравнивали выжидательную тактику с радикальной простатэктомией (РПЭ) при РПЖ с ПСА < 10 нг/мл, не показало различия в выживаемости в течение 10 лет [4]. РПЖ-зависимая смертность среди нелеченых мужчин, у которых РПЖ не был обнаружен при скрининге и текущий статус опухоли характеризовался индексом Глисона ≤ 6 , составила менее 10 % в течение следующих 20 лет наблюдения. РПЭ может сопровождаться недержанием мочи, половой дисфункцией, тромбозами, стриктурой уретры, приступами подагры и другими осложнениями, ухудшающими качество жизни, что ставит вопрос оценки соотношения риска и пользы при РПЭ у разных групп больных. Исследователи сходятся во мнении, согласно которому РПЭ не может быть оправдана у мужчин с РПЖ низкого риска, с индексом Глисона ≤ 6 , клинической стадией РПЖ cT1 или в возрасте > 70 лет [5].

Цель обзора – анализ современных исследований в области поиска молекулярно-биологических маркеров для прогнозирования течения и выбора тактики лечения РПЖ, в том числе и при развитии резистентности к андрогендепривационной терапии.

Маркеры РПЖ в ткани

Простатический специфический мембранный антиген (ПСМА, PSMA – prostate-specific membrane antigen) – интегральный мембранный гликопротеин, первично обнаруженный в 1987 г. как высокоэкспрессированный белок эпителиальных клеток у пациентов с РПЖ. Хотя ПСМА в норме экспрессируется в клетках тонкой кишки, проксимальных канальцев почки и слюнных желез, однако уровень экспрессии в клетках РПЖ в сотни и тысячи раз больше, чем в нормальных тканях. При дифференциальной диагностике аденокарциномы ПЖ и других злокачественных но-

вообразований определение ПСМА методом иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания показало специфичность 65,9 % и чувствительность 94,5 % [6]. Уровень ПСМА при ИГХ-анализе прямо пропорционально коррелировал с индексом Глисона и был достоверно выше в низкокодифференцированных формах РПЖ в сравнении со средне- и высококодифференцированными формами, чего не наблюдалось для ПСА.

Антиген стволовых клеток предстательной железы (АСКП, PSCA – prostate stem cells antigen) – заякоренный в мембране гликопротеин, специфичный для стволовых клеток ПЖ, редких, но играющих ключевую роль в гомеостазе и метастазировании РПЖ [7]. АСКП гиперэкспрессирован как в первичном, так и в метастатическом РПЖ. Уровень экспрессии АСКП значительно повышен при интраэпителиальной неоплазии ПЖ высокой степени и РПЖ и коррелирует со стадией болезни и индексом Глисона. Высокая экспрессия АСКП характерна для 94 % первичных опухолей РПЖ и для 100 % метастазов в кости, при этом повышенный уровень АСКП коррелирует с развитием андрогеннезависимой формы заболевания [8].

Система урокиназного активатора плазминогена (УАП, uPA – urokinase-type plasminogen activator) и его рецептора (РУАП, uPAR) вовлечена в процессы дифференцировки, пролиферации, адгезии, миграции и метастазирования. Так, направленное подавление активности гена УАП с помощью РНК-интерференции в клетках РПЖ линий PC-3 и DU145 приводило к апоптозу и значительному ингибированию метастатической активности клеток РПЖ как *in vitro*, так и в мышинной модели *in vivo*. Хотя УАП и РУАП экспрессируются и в нормальных тканях, но в злокачественных опухолях, включая РПЖ, уровень их экспрессии значительно выше. ИГХ-метод показал, что до 64 % первичных опухолей и до 90 % метастазов РПЖ гиперэкспрессируют УАП и РУАП, что ассоциируется с индексом Глисона ≥ 7 [9]. Гиперэкспрессия мРНК УАП и РУАП также обнаружена более чем в 80 % случаев РПЖ с индексом Глисона 7. Было отмечено, что УАП является важным предиктором рецидива РПЖ после РПЭ [10].

В РПЖ было обнаружено генетическое нарушение, вовлекающее регулируемый андрогенами ген *TMPRSS2* и гены транскрипционных факторов *ETS*, *ERG* и *ETV1*. Слияние генов *TMPRSS2* и *ERG* наблюдается примерно в 50–70 % случаев РПЖ и не обнаруживается в нормальной ткани ПЖ и при ДГПЖ, специфичность определения продукта этого новообразованного гена в ткани ИГХ-методом составляет 85 %, а чувствительность – 100 % [11].

Еще одним маркером прогноза РПЖ может быть рецептор эпидермального фактора роста HER-2/neu, или ErbB2. HER-2/neu способен активировать сигнальный путь андрогенового рецептора даже в отсут-

ствии андрогенов [12]. Это может обеспечивать возможность повышения жизнеспособности клеток РПЖ. Было обнаружено, что 25 % нелеченых первичных опухолей РПЖ, 59 % локализованных и 78 % метастатических опухолей после гормонального лечения гиперэкспрессируют HER-2/neu без амплификации гена, кроме того, HER-2/neu является перспективным предиктором развития резистентности к андрогендепривационной терапии [13].

Рецептор рилизинг-пептида гастрин участвует в росте и регуляции дифференцировки различных человеческих опухолей, включая РПЖ. Гиперэкспрессия данного рецептора обнаружена в РПЖ, а в здоровой ткани и при ДГПЖ уровень рецептора находится в норме. Гиперэкспрессия рецептора рилизинг-пептида гастрин обнаружена в 77–100 % случаев РПЖ [14]. Абляция андрогенов приводит к снижению уровня рецептора. В гормонорезистентных формах РПЖ плотность рецептора понижена [15].

Рецептор гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГР) обеспечивает действие ГнРГ после его высвобождения в гипоталамусе. ГнРГР присутствуют помимо гипофиза также в ПЖ. Уровень экспрессии ГнРГР значительно повышен в опухолях, включая РПЖ. Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) было обнаружено, что 86 % случаев РПЖ связаны с гиперэкспрессией ГнРГР в ткани [16], а ИГХ-метод показал, что из 95,7 % случаев РПЖ с экспрессией ГнРГР почти 70 % случаев связаны с умеренной или сильной экспрессией данного рецептора [17]. При гормонально-устойчивом РПЖ 100 % случаев были ГнРГР-положительны [18].

Молекула CD147, известная также как базигин и индуктор матриксных металлопротеиназ, принадлежит суперсемейству иммуноглобулина [19]. В опухолевых клетках данный маркер играет роль в развитии метастазов и ангиогенезе. Регулируя экспрессию матриксных металлопротеиназ, CD147 приводит к повышению инвазивности и метастатической активности эпителиальных клеток. При РПЖ CD147 напрямую связан со стадией и индексом Глисона, степенью инвазии раковых клеток, метастазированием, развитием лекарственной устойчивости и неблагоприятным прогнозом, его экспрессия повышена в 47–80 % случаев, при этом CD147 признан независимым маркером биохимического рецидива (БХР), развития метастазов и пониженной общей выживаемости [20].

В клетках РПЖ возможно повышение экспрессии гена муцина 1, наблюдаемое примерно в 60 % случаев первичных опухолей и 90 % случаев метастазирования в лимфатические узлы. И если в нормальных клетках муцин 1 секретируется только на апикальной поверхности клеток, то при РПЖ он начинает выделяться

вокруг всей поверхности клеток. Уровень экспрессии в ткани при этом коррелирует со стадией и степенью развития РПЖ, индексом Глисона, развитием метастазов и неблагоприятным прогнозом в плане выживаемости без прогрессирования [21].

Белки теплового шока (HSP – heat shock protein) отвечают за устойчивость к неблагоприятным внешним воздействиям и повышают выживаемость многих раковых клеток, включая РПЖ, что ухудшает прогноз течения заболевания. В клетках РПЖ было обнаружено повышение экспрессии HSP70, HSP78 и HSP27. Уровень HSP27 увеличивается при андрогендепривационной терапии и в резистентном к лечению РПЖ [22]. В одном исследовании HSP78 был повышен в 73 % локализованных случаев и в 100 % кастрационно-резистентного РПЖ, при этом коррелировал с возрастающим риском рецидива и худшей общей выживаемостью [23].

Исследование роли экспрессии тех или иных генов значительно упростилось с появлением возможности полногеномного анализа транскриптома с помощью микрочиповых технологий, а затем и NGS-секвенирования [24–26]. Одним из многообещающих методов прогнозирования течения РПЖ является определение экспрессии набора генов, связанных с течением клеточного цикла (ССР – cell cycle progression). Методика определения ССР (торговое название Prolaris) апробирована и соотнесена с клиническими данными пациентов с ранней РПЭ, в группе консервативного лечения РПЖ у пациентов с трансуретральной резекцией (ТУР) ПЖ и в группе игольчатой биопсии [27]. Оценка ССР является сильным независимым предиктором смертельного исхода и маркером БХР и развития метастазов при РПЖ. При сравнении ССР с CAPRA-S было выявлено, что метод ССР позволяет произвести дополнительную стратификацию для группы низкого риска по CAPRA-S, а совместное использование обеих систем прогнозирования дает улучшенную, статистически значимую модель оценки прогноза РПЖ, превосходящую возможности каждого метода по отдельности [28]. Стратификация на группы риска важна, так как группы низкого риска могут получать больше вреда от побочного действия лечения, чем пользы в плане предотвращения развития рецидива РПЖ, кроме того, такое необоснованное лечение вызывает дополнительные расходы в сфере здравоохранения без улучшения показателей заболеваемости и смертности.

Существует альтернативная панель из 24 генов, экспрессия которых коррелирует с БХР РПЖ. В панель входят гены, связанные с регуляцией клеточного цикла, перестройкой цитоскелета, внеклеточным матриксом, ангиогенезом, гипоксией, апоптозом, сигнальным путем PI3K, метаболизмом стероидов, про-

цессами модификации хроматина, транскрипции и трансляции [29].

Разработана система оценки риска метастазирования и БХР Decipher, основанная на анализе генома. «Работоспособность» и предсказательная ценность теста подтверждена после РПЭ [30] и лучевой терапии [31]. В одном из исследований рекомендации по адъювантной терапии с учетом оценки риска Decipher были изменены в 30,8 % случаев, например, 42,5 % пациентов вместо адъювантной терапии было рекомендовано наблюдение [32]. В другом исследовании рекомендовали отказ от активного лечения в пользу наблюдения в 27 % случаев, а среди РПЖ с низким риском по Decipher (риск метастазирования около 3 %) наблюдение было показано в 79 % случаев [33].

Идет разработка теста PRO-Score, в который входят 5 генов, связанных с прогнозом течения РПЖ. Гены *FGFR1*, *PMP22* и *CDKN1A* в совокупности являются предикторами опухолей с индексом Глисона 6, которые с большой вероятностью будут активно прогрессировать [34]. Гены *FOXMI* и *CENPF* совместно являются сильнейшими предикторами низкой выживаемости и быстрого развития метастатической болезни, их подавление в клетках линий РПЖ и *in vivo* у мышей полностью препятствовало росту опухолевых клеток [35].

Было обнаружено, что путем анализа степени метилирования генов *GSTP1*, *APC*, *RASSF1*, *PTGS2* и *MDR1* в образце первичной биопсии можно отличить первичный РПЖ от доброкачественной ткани с чувствительностью 97,3–100 % и специфичностью 92–100 % [36]. Последние исследования показали, что использование коммерческого набора ConfirmMDx для анализа метилирования *GSTP1*, *APC* и *RASSF1* позволяет в 10 раз снизить количество ненужных повторных биопсий [37]. Отрицательная прогностическая ценность этого теста при решении вопроса о повторной биопсии составила 88 % (95 % доверительный интервал 85–91), а при использовании в многофакторных моделях, скорректированных по возрасту, расе, ПСА, результатам ПРИ и гистопатологическим характеристикам образца первичной биопсии, данный тест оказался наиболее значимым независимым предиктором исхода биопсии [38].

Маркеры РПЖ в крови

Некоторые из упомянутых ранее тканевых маркеров могут быть обнаружены также и в крови. Повышенный уровень растворимой формы РУАП в крови значимо связан с низкой общей выживаемостью и повышенным риском смерти. Уровень мРНК ПСМА в периферической крови по результатам ОТ-ПЦР показал корреляцию со стадией РПЖ, а специфичность и чувствительность данного метода составили соответственно 47,4 и 58,6 % [39]. Присутствие мРНК АСКП в периферической крови больных с РПЖ высокого

риска после РПЭ является независимым отрицательным маркером риска БХР РПЖ [40].

Человеческий калликреин 2 (hK2 – human kallikrein 2) тесно связан с ПСА и позволяет предсказывать вероятность наличия РПЖ у пациентов с повышенным уровнем ПСА. Были опубликованы промежуточные результаты исследования эффективности теста 4Kscore, который содержит определение hK2, общего, свободного и интактного ПСА; результаты измерения, данные о возрасте, ПРИ и статуса предыдущей биопсии включаются в специальный алгоритм. При предложенном пороговом уровне тест оказался способным уменьшить количество ненужных биопсий на 41 % с отрицательной прогностической ценностью 97 % [41].

Важным аспектом исследования молекулярно-генетических маркеров РПЖ является изучение циркулирующих раковых клеток (ЦРК). Так, было показано, что экспрессия в ЦРК сплайс-варианта андрогенового рецептора AR-V7 приводила к отсутствию ответа метастатического кастрационно-резистентного РПЖ на терапию энзалутамидом и абиратероном. У AR-V7-положительных пациентов в сравнении с AR-V7-отрицательными был хуже ПСА-ответ (0 % против 68,0 %, $p = 0,004$, при терапии абиратероном; 0 % против 52,6 %, $p = 0,004$, при терапии энзалутамидом соответственно) [42].

Также в крови возможно определение мембранных микрочастиц РПЖ. Исследование, в котором микрочастицы улавливались с помощью моноклональных антител к ПСМА и грелину и подсчитывались на проточном цитофлуориметре, выявило, что при статистически рассчитанном пороговом значении микрочастиц на миллилитр крови возможно достичь предсказательной точности 89 %, при этом количество ложноположительных результатов составило 20 % [43].

Было обнаружено, что в качестве биомаркеров РПЖ могут выступать циркулирующие молекулы микроРНК. Данные молекулы выступают в роли посттрансляционных регуляторов, изменяя в конечном итоге экспрессию определенных генов [44]. Существует множество подтверждений того, что микроРНК могут быть гипер- или гипохеэкспрессированы в различных злокачественных опухолях [45]. Данные молекулы могут быть выделены из любых биологических жидкостей и определены даже при наличии в очень малых количествах, что делает их перспективными биомаркерами.

При РПЖ микроРНК могут выступать в роли биомаркеров в диагностике и прогнозе течения РПЖ. Первично было обнаружено, что miR-141 может определять наличие распространенного, метастатического РПЖ при сравнении со «здоровым контролем» с чувствительностью 60 % и специфичностью 100 % [46].

Основные маркеры и их клиническое применение

Область применения	Маркер	Образец	Примечание
Прогноз результата первичной/повторной биопсии	РСА3	Моча	Включение РСА3 в многофакторную модель повышает предсказательную точность на 4,5–7,1% (до 80,7%) и помогает избежать до 55% ненужных биопсий
	%сПСА	Кровь	При пороге 10% предсказательная точность 72%, при пороге 7% — 97%
	Аннексин А3 (ANXA3)	Моча	При уровне ПСА 4–10 нг/мл предсказательная точность 75,5%, а в комбинации с %сПСА в крови — 83,2%
	[– 2] проПСА	Кровь	Нерасщепляемое производное предшественника ПСА, принятое FDA для решения о проведении биопсии при уровне ПСА 4–10 нг/мл и отрицательных результатах ПРИ
	Индекс здоровья ПЖ (PHI)	Кровь	$PHI = [– 2] \text{ проПСА} / \text{сПСА} \times \sqrt{\text{ПСА}}$ Включение PHI в многофакторную модель повышает предсказательную точность на 5% (до 84%)
	Слияние генов <i>TMPRSS2-ERG</i>	Ткань	ИГХ-экспрессия в 50–70% случаев РПЖ, но отсутствует при ДГПЖ и в здоровой ткани, чувствительность 85%, специфичность 100%, а совместно с FISH 95,7 и 96,5% соответственно
	Продукт слияния генов <i>TMPRSS2-ERG + РСА3</i>	Моча	Совместное определение продукта слияния данных генов и мРНК РСА3 в моче имеет специфичность 94% и чувствительность 73% в отношении РПЖ
	Тест 4Kscore	Кровь	Определение общего, свободного и интактного ПСА и человеческого калликрейна 2 в совокупности с клиническими параметрами имеет отрицательную прогностическую ценность до 97%, снижает количество ненужных биопсий на 41%
	Тест ConfirmMDx	Ткань	Анализ метилирования генов <i>GSTP1</i> , <i>APC</i> и <i>RASSF1</i> имеет отрицательную прогностическую ценность 88% и позволяет снизить количество ненужных повторных биопсий в 10 раз
	РАРП	Кровь	Определение методом иммуноферментного анализа (ИФА) в крови имеет чувствительность 92% и специфичность 94% в диагностике РПЖ
miR-107 и miR-574-3p	Моча	Наличие данных микроРНК в моче является предиктором РПЖ	
Оценка стадии/индекса Глисона	ПСМА	Ткань	Экспрессия по данным ИГХ-анализа в низкодифференцированных клетках достоверно выше, чем в средне- и высокодифференцированных
	ПСМА	Кровь	Корреляция уровня мРНК ПСМА в крови со стадией РПЖ
	ПСМА + ПСА	Ткань	Повышенная экспрессия обоих маркеров в 28% РПЖ высокой стадии против 17% при низкой стадии
	АСКП	Ткань	Интенсивность ИГХ-окрашивания увеличивается от ДГПЖ к РПЖ ($p < 0,05$) и при увеличении индекса Глисона ($p = 0,036$)
	РУАП, УАП	Ткань	ИГХ-экспрессия связана с повышением индекса Глисона ($p < 0,01$) и патологической стадии ($p < 0,05$)
	Рецептор рилизинг-пептида гастрина	Ткань	Плотность рецептора достоверно повышается от здоровой ткани к простатической интраэпителиальной неоплазии высокой стадии и РПЖ ($p \leq 0,005$)
	CD147	Ткань	Экспрессия CD147 связана со стадией по TNM ($p < 0,001$), глубиной инвазии ($p = 0,008$), индексом Глисона ($p = 0,001$) и гистологической стадией ($p = 0,001$)

При сравнении локализованного РПЖ с метастатической формой обнаружилось увеличение микроРНК miR-21, miR-141 и miR-121 при развитии метастазов [47]. Еще в одном исследовании обнаружены в резуль-

тате микрочипового анализа 15 микроРНК, повышенные при РПЖ, но данные молекулы не позволяли достоверно отличить РПЖ от других типов рака [48]. Было показано, что в крови мужчин при РПЖ изме-

Область применения	Маркер	Образец	Примечание
Вероятность прогрессии/рецидива, наличие метастазов	ПСМА	Ткань	Вероятность БХР при высокой интенсивности ИГХ-окрашивания значимо больше, чем при низкой ($p = 0,0483$)
	РУАП, УАП	Кровь	Вероятность развития метастазов после РПЭ выше при высоком уровне данных белков по данным ИФА ($p \leq 0,044$)
	EGFR	Ткань	EGFR-положительный РПЖ по данным ИГХ-анализа рецидивировует достоверно чаще, чем отрицательный (67,6% против 8,3%, $p < 0,00004$)
	CD147	Ткань	Экспрессия коррелирует с пониженной выживаемостью без БХР ($p < 0,0001$), выживаемостью без метастазов ($p < 0,0001$) и общей выживаемостью ($p < 0,0002$)
	Муцин 1	Ткань	Экспрессия по ИГХ коррелирует с наличием отдаленных ($p < 0,05$), пониженной выживаемостью без прогрессирования ($p < 0,01$) и опухолеспецифичной выживаемостью ($p < 0,01$)
	<i>BRCA1/2</i>	Кровь	Наличие врожденных мутаций <i>BRCA1/2</i> связано со стадией Т3/Т4 ($p = 0,003$), вовлечением лимфоузлов ($p = 0,00005$) и наличием метастазов во время постановки диагноза РПЖ ($p = 0,005$)
	PTEN	Ткань	Потеря гена <i>PTEN</i> по FISH связана с худшей выживаемостью, чем при его сохранности (13,7% против 85,5% за 11 лет, $p < 0,001$)
	ССР-тест (Prolaris)	Ткань	Экспрессия панели из 31/46 генов ассоциирована со скорым БХР ($p < 10-6$) и метастазированием ($p < 10-7$)
	РАРП	Кровь	Высокий уровень РАРП в сыворотке по данным ИФА коррелирует с наличием метастазов в лимфатических узлах и костях и наличием прогрессии заболевания после РПЭ ($p < 0,001$)
	АСКП	Кровь	Присутствие мРНК в крови — независимый отрицательный маркер риска БХР
	HER-2/neu	Кровь	Наличие внеклеточного домена рецептора в крови связано со степенью прогрессии, рецидивами и метастазированием РПЖ
miR-141	Кровь	Наличие данной микроРНК определяет наличие распространенного РПЖ с отдаленными метастазами с чувствительностью 60% и специфичностью 100%	
Развитие андрогеннезависимости	АСКП	Ткань	Уровень ИГХ-экспрессии коррелирует с прогрессией в андрогеннезависимую форму ($p = 0,021$)
	HER-2/neu	Ткань	Уровень мРНК и белка по данным ИГХ-анализа увеличивается в андрогеннезависимых опухолях ($p < 0,001$)
	Рецептор рилизинг-пептида гастрин	Ткань	Уменьшение плотности при развитии андрогеннезависимой формы РПЖ
	HSP27	Ткань	Повышение экспрессии при развитии кастрационно-резистентного РПЖ (более чем в 4 раза, $p < 0,01$)
	HSP78	Ткань	Прямая корреляция уровня экспрессии с кастрационно-резистентным состоянием ($p = 0,005$)
	РАРП	Кровь	Уровень РАРП в крови по данным ИФА является предиктором БХР и развития андрогеннезависимости
	AR-V7	Кровь	Наличие в ЦРК экспрессии сплайс-варианта андрогенового рецептора AR-V7 позволяет предсказывать отсутствие ответа на терапию абиратероном и энзалутамидом
	miR-21	Кровь	Повышение уровня данной микроРНК при развитии кастрационно-резистентного РПЖ

нена концентрация 12 определенных микроРНК, 11 из которых значительно повышены при наличии метастазов в сравнении с локализованной формой РПЖ,

особенно микроРНК miR-141 и miR-375 [49]. Другое исследование выявило панель из 5 микроРНК, с высокой точностью отличающих РПЖ от ДГПЖ [50].

Набор из 4 микроРНК (miR-26a, miR-32, miR-195, miR-let7i) позволял отличать РПЖ от ДГПЖ с чувствительностью 78,4 % и специфичностью 66,7 %, при этом уровень miR-16, miR-195 и miR-26a был связан с повышенной частотой положительного хирургического края, а уровень miR-195 и miR-let7i — с индексом Глисона [51].

При сравнении распространенной формы РПЖ с локализованной изначально было обнаружено 3 микроРНК, связанных с более высокой стадией и индексом Глисона [52], затем к ним добавились еще 15 микроРНК [47, 49]. При сравнении со шкалой CAPRA при увеличении количества баллов по последней обнаружилось уменьшение miR-24 и повышение miR-106a, miR-451, miR-20a, miR-21 и miR-93 [53]. МикроРНК также выступают в роли вероятных предикторов ответа на терапию при РПЖ. Например, разница в уровнях miR-21 у пациентов с РПЖ отличала восприимчивость опухоли к доцетакселу и была выше при кастрационно-резистентном РПЖ [54]. Концентрация miR-141 предсказывала прогрессию РПЖ с чувствительностью 78,9 %, как и уровень ПСА, а специфичность для miR-141 и ПСА составила соответственно 68,8 и 87,4 % [55].

Маркеры РПЖ в моче

В ткани РПЖ была обнаружена некодирующая мРНК РСАЗ (антиген ПЖ 3), которая была гиперэкспрессирована в 66 раз по сравнению со здоровой тканью ПЖ согласно данным ПЦР с детекцией продуктов амплификации в реальном времени (ПЦР-РВ) [56]. В 2006 г. появился коммерческий набор Progenesa для определения РСАЗ в моче. В 2012 г. FDA (Food and Drug Administration — Управление контроля качества продуктов и лекарственных средств, США) приняло данный

тест в качестве одного из параметров для решения о проведении повторной биопсии ПЖ у мужчин старше 50 лет. Вариабельность и воспроизводимость методики были положительно оценены в мультицентровом исследовании. В отличие от основанных на ПСА параметров, концентрация РСАЗ не зависит от объема ПЖ, возраста пациента, наличия простатита или лечения ингибиторами 5-альфа-редуктазы, эффективность данного маркера была выше, чем % сПСА [57]. Однако была показана низкая чувствительность метода при пороговом значении 100, ведущая к проведению биопсий, половина из которых не выявляет никаких гистологических изменений [58].

Неинвазивное определение продукта слияния генов *TMPRSS2* и *ERG* или *ETV1* возможно в моче методом ПЦР-РВ, специфичность при этом составляет 94 % для РПЖ, чувствительность же составляет 37 %, однако при комбинации с определением РСАЗ чувствительность повышается до 73 %. При этом продукт *TMPRSS2-ERG* обладает также прогностической ценностью и позволяет предсказывать индекс Глисона и клиническую стадию РПЖ, чего не хватает оценке РСАЗ [59]. *TMPRSS2-ERG* коррелирует с индексом Глисона и объемом опухоли, а в совокупности с РСАЗ предсказательная способность наличия РПЖ при биопсии повышается. Было показано, что большинство ложноотрицательных результатов по РСАЗ корректируются определением *TMPRSS2-ERG* [60].

Также в моче возможно определение микроРНК. Одно из исследований показало, что при РПЖ в моче значительно повышается уровень микроРНК miR-107 и miR-574-3p [49].

В таблице перечислены основные маркеры, классифицированные по способу их клинического применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2014.
2. Woolf S.H. The accuracy and effectiveness of routine population screening with mammography, prostate-specific antigen, and prenatal ultrasound: a review of published scientific evidence. *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17(3):275–304.
3. Lawrentschuk N., Haider M.A., Daljeet N. et al. "Prostatic evasive anterior tumours": the role of magnetic resonance imaging. *BJU Int* 2010;105(9):1231–6.
4. Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13.
5. Vickers A., Bennette C., Steineck G. et al. Individualized estimation of the benefit of radical prostatectomy from the Scandinavian Prostate Cancer Group randomized trial. *Eur Urol* 2012;62(2):204–9.
6. Mhawech-Fauceglia P., Zhang S., Terracciano L. et al. Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: an immunohistochemical study using multiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology* 2007;50(4):472–83.
7. Tang D.G., Patrawala L., Calhoun T. et al. Prostate cancer stem/progenitor cells: identification, characterization, and implications. *Mol Carcinog* 2007;46(1):1–14.
8. Gu Z., Thomas G., Yamashiro J. et al. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. *Oncogene* 2000;19(10):1288–96.
9. Cozzi P.J., Wang J., Delprado W. et al. Evaluation of urokinase plasminogen activator and its receptor in different grades of human prostate cancer. *Hum Pathol* 2006;37(11):1442–51.
10. Shariat S.F., Roehrborn C.G., McConnell J.D. et al. 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(4):349–55.

11. Van Leenders G.J., Boormans J.L., Vissers C.J. et al. Antibody EPR3864 is specific for ERG genomic fusions in prostate cancer: implications for pathological practice. *Mod Pathol* 2011;24(8):1128–38.
12. Craft N., Shostak Y., Carey M., Sawyers C.L. A mechanism for hormone-independent prostate cancer through modulation of androgen receptor signaling by the HER-2/neu tyrosine kinase. *Nat Med* 1999;5(3):280–5.
13. Signoretti S., Montironi R., Manola J. et al. Her-2/neu expression and progression toward androgen independence in human prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(23):1918–25.
14. Körner M., Waser B., Rehmann R. et al. Early over-expression of GRP receptors in prostatic carcinogenesis. *Prostate* 2014;74(2):217–24.
15. De Visser M. van Weerden W.M., de Ridder C.M. et al. Androgen-dependent expression of the gastrin-releasing peptide receptor in human prostate tumor xenografts. *J Nucl Med* 2007;48(1):88–93.
16. Halmos G., Arencibia J.M., Schally A.V. et al. High incidence of receptors for luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH receptor gene expression in human prostate cancers. *J Urol* 2000;163(2):623–9.
17. Liu S. V, Liu S., Pinski J. Luteinizing hormone-releasing hormone receptor targeted agents for prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2011;20(6):769–78.
18. Nagy A., Schally A.V. Targeting of cytotoxic luteinizing hormone-releasing hormone analogs to breast, ovarian, endometrial, and prostate cancers. // *Biol Reprod* 2005;73(5):851–9.
19. Weidle U.H., Scheuer W., Eggle D. et al. Cancer-related issues of CD147. *Cancer Genomics Proteomics* 2010;7(3):157–69.
20. Han Z.D., Bi X.C., Qin W.J. et al. CD147 expression indicates unfavourable prognosis in prostate cancer. *Pathol Oncol Res* 2009;15(3):369–74.
21. Arai T., Fujita K., Fujime M. et al. Expression of sialylated MUC1 in prostate cancer: relationship to clinical stage and prognosis. *Int J Urol* 2005;12(7):654–61.
22. Rocchi P., Beraldi E., Ettinger S. et al. Increased Hsp27 after androgen ablation facilitates androgen-independent progression in prostate cancer via signal transducers and activators of transcription 3-mediated suppression of apoptosis. *Cancer Res* 2005;65(23):11083–93.
23. Pootrakul L., Datar R.H., Shi S.R. et al. Expression of stress response protein Grp78 is associated with the development of castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1): 5987–93.
24. Maltseva D.V., Khaustova N.A., Fedotov N.N. et al. High-throughput identification of reference genes for research and clinical RT-qPCR analysis of breast cancer samples. *J Clin Bioinforma* 2013;3(1):13.
25. Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A., et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. *Bull Exp Biol Med* 2013;155(5):667–72.
26. Shkurnikov M.Y., Galatenko V.V., Lebedev A.E. et al. On Statistical Relationship between ADRA2A Expression and the Risk of Breast Cancer Relapse. *Bull Exp Biol Med* 2014;157(4):454–8.
27. Bishoff J., Freedland S., Gerber L. et al. MP79-15 Prognostic utility of the cell cycle progression (CCP) score generated from needle biopsy in men treated with prostatectomy. *J Urol* 2014;191(4):e935.
28. Cooperberg M.R., Simko J.P., Cowan J.E. et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1428–34.
29. Long Q., Xu J., Osunkoya A.O. et al. Global transcriptome analysis of formalin-fixed prostate cancer specimens identifies biomarkers of disease recurrence. *Cancer Res* 2014;74(12):3228–37.
30. Ross A.E., Feng F.Y., Ghadessi M. et al. A genomic classifier predicting metastatic disease progression in men with biochemical recurrence after prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17(1):64–9.
31. Den R.B., Feng F.Y., Showalter T.N. et al. Genomic Prostate Cancer Classifier Predicts Biochemical Failure and Metastases in Patients After Postoperative Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Elsevier* 2014;89(5):1038–46.
32. Michalopoulos S.N., Kella N., Payne R. et al. Influence of a genomic classifier on post-operative treatment decisions in high-risk prostate cancer patients: results from the PRO-ACT study. *Curr Med Res Opin Informa UK Ltd. London, 2014;30(8):1547–56.*
33. Badani K., Thompson D.J., Buerki C. et al. Impact of a genomic classifier of metastatic risk on postoperative treatment recommendations for prostate cancer patients: a report from the DECIDE study group. *Oncotarget* 2013;4(4): 600–9.
34. Irshad S., Bansal M., Castillo-Martin M. et al. A molecular signature predictive of indolent prostate cancer. *Sci Transl Med* 2013;5(202):202ra122.
35. Aytes A., Mitrofanova A., Lefebvre C. et al. Cross-species regulatory network analysis identifies a synergistic interaction between FOXM1 and CENPF that drives prostate cancer malignancy. *Cancer Cell* 2014;25(5):638–51.
36. Yegnasubramanian S., Kowalski J., Gonzalzo M.L. et al. Hypermethylation of CpG Islands in Primary and Metastatic Human Prostate Cancer. *Cancer Res* 2004;64(6):1975–86.
37. Wojno K.J., Costa F.J., Cornell R.J. et al. Reduced Rate of Repeated Prostate Biopsies Observed in ConfirmMDx Clinical Utility Field Study. *Am Heal drug benefits* 2014;7(3):129–34.
38. Partin A.W., Van Neste L., Klein E.A. et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014;192(4):1081–7.
39. Chu D.-C., Chuang C.K., Liou Y.F. et al. The use of real-time quantitative PCR to detect circulating prostate-specific membrane antigen mRNA in patients with prostate carcinoma. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1022:157–62.
40. Joung J.Y., Kang Su Cho K.S., Kim J.E. et al. Prostate stem cell antigen mRNA in peripheral blood as a potential predictor of biochemical recurrence in high-risk prostate cancer. *J Surg Oncol* 2010;101(2):145–8.
41. Lin D., McGee S., Rieger-Christ K. et al. PI-06 Late-Breaking Abstract: The 4KscoreTM test as a predictor of high-grade prostate cancer on biopsy. *J Urol* 2014;191(4):e224.
42. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., et al. Androgen receptor splice variant, AR-V7, and resistance to enzalutamide and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *ASCO Meet Abstr* 2014;32(15 suppl):5001.
43. Siddiqui K., Biggs C., Billia M. et al. Enumeration of prostate cancer microparticles as a tool to identify prostate cancer. *J Urol* 2014;191(4):e862.
44. Nicoloso M.S., Spizzo R., Shimizu M. et al. MicroRNAs--the micro steering wheel of tumour metastases. *Nat Rev Cancer* 2009;9(4):293–302.
45. Heneghan H.M., Miller N., Kerin M.J. MiRNAs as biomarkers and therapeutic targets in cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10(5):543–50.
46. Mitchell P.S., Parkin R.K., Kroh E.M. et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(30):10513–8.
47. Yaman Agaoglu F., Kovancilar M., Dizdar Y. et al. Investigation of miR-21, miR-141, and miR-221 in blood circulation of patients with prostate cancer. *Tumour Biol* 2011;32(3): 583–8.
48. Lodes M.J., Caraballo M., Suci D. et al. Detection of cancer with serum miRNAs on an oligonucleotide microarray. *PLoS One* 2009;4(7):e6229.
49. Bryant R.J., Pawlowski T., Catto J.W. et al. Changes in circulating microRNA levels associated with prostate cancer. *Br J Cancer* 2012;106(4):768–74.
50. Chen Z.-H., Zhang G.L., Li H.R. et al. A panel of five circulating microRNAs as potential biomarkers for prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1443–52.
51. Mahn R., Heukamp L.C., Rogenhofer S. et al. Circulating microRNAs (miRNA) in serum of patients with prostate cancer. *Urology* 2011;77(5):1265.e9–16.

52. Brase J.C., Johannes M., Schlomm T. et al. Circulating miRNAs are correlated with tumor progression in prostate cancer. *Int J Cancer* 2011;128(3):608–16.
53. Shen J., Hruby G.W., McKiernan J.M. et al. Dysregulation of circulating microRNAs and prediction of aggressive prostate cancer. *Prostate* 2012;72(13):1469–77.
54. Zhang H.-L., Yang L.F., Zhu Y. et al. Serum miRNA-21: elevated levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer and potential predictive factor for the efficacy of docetaxel-based chemotherapy. *Prostate* 2011;71(3):326–31.
55. Gonzales J.C., Fink L.M., Goodman O.B.Jr. et al. Comparison of circulating MicroRNA 141 to circulating tumor cells, lactate dehydrogenase, and prostate-specific antigen for determining treatment response in patients with metastatic prostate cancer. *Clin Genitourin. Cancer* 2011;9(1):39–45.
56. Hessels D. Klein Gunnewiek J.M., van Oort I et al. DD3(PCA3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44(1):8–15; discussion 15–6.
57. Vlaeminck-Guillem V., Bandel M., Cottancin M. et al. Chronic prostatitis does not influence urinary PCA3 score. *Prostate* 2012;72(5):549–54.
58. Filella X., Foj L., Milà M. et al. PCA3 in the detection and management of early prostate cancer. *Tumour Biol* 2013;34(3):1337–47.
59. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A. et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(3):534–42.
60. Robert G., Jannink S., Smit F. et al. Rational basis for the combination of PCA3 and TMPRSS2:ERG gene fusion for prostate cancer diagnosis. *Prostate* 2013;73(2):113–20.