

Роль иммуногистохимии в диагностике рака предстательной железы

Role of Immunohistochemistry in Diagnostics of Prostate Cancer

G.D. Efremov

Brief definition of immunohistochemical assay was given in this article. The role of immunohistochemical assay in prostate cancer diagnostics was shown. Immunohistochemical markers were divided into two groups: marker for prostate cancer detection and markers for prostate cancer potential assessment. Detailed characteristics of most significant markers were given. In first group following markers were included: cytokeratins, p63 protein, alpha-methylacyl-CoA-racemase. Group of markers for neuroendocrinal differentiation in prostate cancer was given (chromogranin A, Synaptophysin, serotonin). Detailed description of diagnostic value of PSA, PSAP, PSMA, androgens and estrogens was given. Their role in prostate cancer pathogenesis was shown. Ki67 (proliferative activity), bcl-2 and p53 (apoptosis), cadherin E and beta-catenin (intercellular adhesion) et al were included into second group. Detailed description of different growth factors positive expression role was given (EGFR, IGF, VEGF, IL-8). The possibility of practical use of such markers as GLUT 1 – glucose transfer protein, DNA reparation proteins was demonstrated. The role of tumor necrosis factor (TNF α) in development of androgen resistant prostate cancer was revealed. The role of endothelin 1 in low-differentiated prostate cancer and Cox-2, overexpression of which in prostate tissues suppresses apoptosis and stimulates angiogenesis, was shown. Also it's important to take into account the use of matrix proteinases and their inhibitors, that determine tumors invasive properties.

Brief analysis of immunohistochemical assay's further development in prostate cancer diagnostics was done.

Г.Д. Ефремов

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Бурное развитие иммунологии в начале 20 века привело к разработке нового метода гистологического исследования – иммуногистохимического (ИГХ). Этот метод позволяет выявлять локализацию того или иного клеточного или тканевого компонента (антигена) *in situ* благодаря связыванию его с мечеными антителами.

В первые годы развития иммуногистохимии антитела к интересующему антигену получал сам исследователь. В настоящее время существует большое число антител как поли-, так и моноклональных, которые выпускаются уже промышленным путем. В практической работе патологоанатомических отделений использование этих антител крайне необходимо, т. к. позволяет исключить многие методические факторы (поиск концентрации антитела, условий инкубации и т. д.).

Имуногистохимические методы на сегодняшний день являются обязательной частью любых исследований, т.к. только они обеспечивают специфическую визуализацию локализации в тканях различных клеток, гормонов и их рецепторов, ферментов, иммуноглобулинов, компонентов клеток (сократительных и промежуточных филаментов) и даже отдельных ге-

нов, а также изучать секреторные и синтетические процессы.

Большое распространение метод иммуногистохимии получил и в диагностике различных патологических процессов и в урологии, в частности в диагностике рака предстательной железы (РПЖ).

Биомаркерная диагностика РПЖ не является инновационной методикой в урологии, ее история насчитывает уже три четверти века. Еще в 1938 г. А.В. Gutman и соавт. [1] отметили значительное повышение уровня кислой фосфатазы сыворотки крови у мужчин с метастазами РПЖ. В последующие годы был разработан более точный метод определения простатспецифической субфракции кислой фосфатазы (ПКФ). На данный момент выявлено значительное количество маркеров РПЖ, которые по степени значимости можно разделить на ряд основных групп:

- маркеры, используемые для диагностики РПЖ;
- маркеры, определяющие потенциал злокачественности РПЖ.

Это деление является условным, т.к. ряд маркеров (PSA, PSAP и другие) используется не только для дифференциальной диагностики различных злокачественных поражений предстательной железы (ПЖ), но и имеет прогностическую ценность.

В первую группу маркеров можно отнести различные **цитокератины**, определяемые в базальном эпителии (общий цитокератин, СК-5/6, высокомолекулярный цитокератин), и маркер **p63**. Последний является функциональным гомологом p53, но экспрессируется в ткани предстательной железы исключительно базальным слоем эпителия и играет, как предполагается, важную роль в его формировании. При РПЖ экспрессия p63 значительно снижается, что выявляется при иммуногистохимическом исследовании. При составлении так называемых коктейлей из антител используется p63 [2]. Обычно при раке экспрессия выше перечисленных маркеров отсутствует, но они определяются в базальном эпителии доброкачественных структур предстательной железы [3].

Альфа-метилацил-КоА-рацемаза (АМАСР) рассматривается как онкомаркер, начиная с 2000 г. Методом ДНК-микроматриц было выявлено повышение ее экспрессии при РПЖ [4]. Функционально рацемаза относится к ферментам, катализирующим переход ветвящихся жирных кислот из R- в S-стереоизомеры, подвергающихся воздействию пероксисомных оксидаз, что, в свою очередь, усиливает свободнорадикальные процессы в клетке и повреждение ДНК. Скорее всего это объясняет повышенный риск РПЖ при высоком уровне поступления разветвленных жирных кислот с пищей (например, с молочными продуктами или говядиной) [5]. Выявление АМАСР в физиологических жидкостях организма имеет существенные ограничения из-за его невысокой специфичности, так как данный маркер экспрессируется злокачественными новообразованиями и при других локализациях (например, молочной или поджелудочной железы). В то же время он высокоэффективен при иммуногистохимическом исследовании и позволяет диффе-



ренцировать рак от других патологических процессов, а также более точно определить стадию заболевания, в том числе и в биопсийном материале [5, 6, 7]. Этот маркер считается позитивным в 80-100% случаев малых очагов рака. Однако рацемаза по последним литературным данным выявляется в 15-20% случаев при высоком ПИН и в 15% случаев при атипичной аденоматозной гиперплазии и даже в нормальных железах простаты и в эпителии семенных пузырьков. В последнее время было разработано одновременное двойное иммуногистохимическое окрашивание с PIN-cocktail (ПИН-Коктейль), составленным из АМАСР вместе с p63 – маркером базальных клеток. Его использование способствует правильному установлению диагноза в 92-97% случаев [6, 8].

Нейроэндокринная дифференцировка рака выявляется с помощью экспрессии **хромогранина А, синаптофизина, серотонина** и других специфических маркеров.

Простатспецифический антиген (PSA) кодируется геном, расположенным в длинном плече 19 хромосомы и синтезируется секреторным эпителием ПЖ при участии дигидростерона. PSA относится к гликопротеинам, его молекулярная масса составляет 34 кДа. По функ-

ции PSA является протеолитическим ферментом, относящимся к семейству калликреинов. Основным субстратом для PSA являются белки, содержащиеся в эякуляте и обуславливающие гелеобразную консистенцию последнего. PSA расщепляет эти белки и способствует разжижению спермы, что в свою очередь благоприятно сказывается на подвижности сперматозоидов. PSA находится в сыворотке крови в свободном и связанном с белками состоянии. Лабораторно определяется общий и свободный PSA.

После открытия PSA он стал одним из важнейших, доступных иммуногистохимических маркеров простатической дифференцировки [9]. PSA локализуется в цитоплазме неопухолевых glandулярных клеток, расположенных во всех зонах предстательной железы. Его экспрессия отсутствует в базальных клетках, клетках семенных пузырьков и протоков, а также уротелии. Из-за его относительно высокой специфичности, PSA экспрессируется во всех аденокарциномах предстательной железы [9, 10, 11]. Он является полезным маркером для диагностики простатической аденокарциномы и других опухолей, вовлекающих предстательную железу, а также для определения простатической дифференци-

ровки в случаях метастазов без первично выявленного очага [5]. Определение PSA также полезно в случаях доброкачественных поражений имитирующих рак предстательной железы таких как: опухоли исходящие из семенных протоков и пузырьков, остатков мезонефрия, Купперовских желез, нефрогенная аденома, гранулематозный простатит и малакоплакия [9, 10, 11]. PSA совместно с маркерами базального эпителия помогают отделить люминальную гиперплазию от базальноклеточной или от переходноклеточной метаплазии [9, 10, 11]. Снижение или отсутствие экспрессии PSA констатируется при низкодифференцированном раке. При некоторых аденокарциномах экспрессия PSA исчезает после проведения гормонотерапии или лучевой терапии.

Другим маркером, характерным для нормального железистого и опухолевого эпителия простаты является **простатическая кислая фосфотаза (PSAP)**. Ее экспрессия весьма близка к экспрессии PSA. Оба маркера особенно пригодны для дифференциальной диагностики рака простатического происхождения с опухолями другого генеза, а также для определения исходной локализации опухоли при метастазах. В редких случаях, когда в аденокарциноме предстательной железы экспрессируется только один из этих двух маркеров, именно экспрессия PSAP чаще всего сохранена [9]. А в тех случаях, когда оба маркера негативны, используется **простатспецифический мембранный антиген (PSMA)** [12]. Однако эти показатели не являются абсолютными. Экспрессия PSA отмечается и в клетках вне простатических тканей, таких, как мочеиспускательный канал и периуретральные железы (у мужчин и женщин), уретелиальная glandулярная метаплазия (кистозный и glandулярный цистит), анальные железы (у мужчин), остатки урахуса и нейтрофи-

лы. Опухоли и опухолеподобные заболевания, при которых отмечается положительная реакция с PSA включают в себя – уретелиальную и периуретелиальную аденокарциномы (у женщин), аденокарциному мочевого пузыря, болезнь Пэджета полового члена, опухоли слюнной железы у мужчин (плеоморфную аденому, мукоэпидермоидный рак, адено-кистозную карциному, протоковый рак), рак молочной железы, зрелую тератому, и некоторые нефрогенные аденомы [9, 10, 11]. Экспрессия PSAP также отмечается и в других органах (островковых клетках поджелудочной железы, гепатоцитах, париетальных клетках желудка, эпителии почечных канальцев, нейтрофилах), при некоторых опухолях нейроэндокринных органов, при раке молочной железы, уретелиальной аденокарциноме, анальном клоакогенном раке, раке слюнных желез (у мужчин) и зрелой тератоме [9, 10, 11].

Предстательная железа – гормональнозависимый орган. Как известно, **андрогены** и **эстрогены** обладают способностью стимулировать пролиферативные процессы в предстательной железе, однако, действуют они при этом на разные структуры. Для андрогенов основной тканью-мишенью является эпителий, а для эстрогенов – соединительная и мышечная строма предстательной железы. Исходя из этих данных важным элементом является определение уровня экспрессии рецепторов андрогенов в опухолевых клетках для предсказания чувствительности к гормонотерапии. Имеются данные о синергизме функции рецепторов андрогенов и гиперэкспрессии рецепторов семейства **Her-2/neu** [13].

Для оценки биологической агрессивности опухоли используются иммуногистохимические реакции с антителами к Ki-67 (пролиферативная активность), bcl-2 и p53 (апоптоз), кадгерин E и бета-катенин (межклеточная адгезия) и

др. [14]. Это вторая группа иммуногистохимических маркеров.

p53 локализуется в ядре клетки, является супрессором опухолевого роста, предотвращая вступление клетки с поврежденной ДНК в синтетическую фазу цикла и индуцируя апоптоз. Мутация гена p53 ведет к потере контроля пролиферации клеток, угнетению апоптоза. Утрата функции этого гена может быть связана с высоким метастатическим потенциалом опухоли и развитием андрогеннезависимого РПЖ [15]. Величина экспрессии мутированного протеина p53 при РПЖ зависит от того, состоит ли она из гормонозависимых клеток или образована гормононезависимыми клетками. Так, на ранних стадиях РПЖ повреждения гена p53 отмечаются в 5% случаев, а при наличии метастазов – в 38%. Ядерная экспрессия белка p53 при андрогеннезависимом РПЖ отмечается в 75-100% наблюдений [15, 16]. Наличие мутаций в гене p53 в сочетании с повышенной экспрессией белка Bcl-2 при РПЖ является неблагоприятным прогностическим фактором течения заболевания [16]. В ряде работ показано, что нарушение экспрессии p53 коррелирует со снижением выживаемости после простатэктомии [16, 17].

Ген, кодирующий **Ki-67**, расположен на длинном плече 10 хромосомы. Ki-67 относится к регуляторным белкам. Его появление совпадает с вступлением клетки в митоз, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферации при оценке роста злокачественных опухолей, в том числе РПЖ. Индекс Ki-67 является независимым показателем прогноза рецидива и выживаемости у больных РПЖ [18,19, 20]. Существует прямая коррелятивная зависимость между количеством опухолевых клеток, экспрессирующих Ki-67, и стадией РПЖ [21]. Отмечена прямая зависимость между индексом пролиферации Ki-67 и

такими параметрами, как сумма Gleason, вовлечение семенных пузырьков, размер опухоли, наличие простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) и уровень общего PSA [22].

Белки семейства **Bcl** (Bcl-2 и Bax) играют ключевую роль в регуляции процессов апоптоза. Они индуцируют или ингибируют апоптоз в клетках ПЖ. Ген Bcl-2 локализуется на длинном плече 18 хромосомы и вместе с кодируемым им белком Bcl-2 может задерживать апоптоз клеток ПЖ, вызванный p53 и другими стимуляторами, в том числе цитостатическими препаратами. В случае гиперэкспрессии ген Bcl-2 выступает в качестве онкогена. В ткани ПЖ в норме экспрессия Bcl-2 осуществляется только клетками базального слоя эпителия. В андрогеннезависимом РПЖ отмечается усиленная экспрессия гена Bcl-2, что является признаком гормоноустойчивости и резистентности к индукторам апоптоза [23]. Гиперэкспрессия Bcl-2 при гормонорезистентном РПЖ определяется в 65% случаев и в 25% у больных РПЖ, не получавших гормонотерапию [24].

Белки **p21** и **p27** также являются опухолевыми супрессорами и ингибируют все типы циклин-зависимой киназы (cyclin dependent kinase – CDK), препятствуя вступлению клетки в очередную фазу цикла деления. Мутации генов, кодирующих p21 и p27, встречаются при раке предстательной железы достаточно часто и коррелируют с неблагоприятным прогнозом заболевания. Иммуногистохимическая экспрессия p21/p27 коррелирует с длительностью безрецидивного течения, выживаемостью, степенью местной инвазии, поражением регионарных лимфоузлов [25, 26, 27].

Первым изученным супрессором опухолевого роста является **pRb** (ретинобластома). Структурно он относится к фосфопротеинам и играет важную роль в регуляции клеточного цикла, являясь



Иммуногистохимическая лаборатория, оснащенная современным оборудованием, позволяющим полностью автоматизировать и стандартизировать все этапы приготовления препарата (иммуностейнер BenchMark® ULTRA)

своеобразным «стоп-краном» при переходе из G1- в S-фазу цикла. Его функция тесно связана с семейством регуляторов транскрипции E2F. Дефосфорилированная форма pRb связывает (или, возможно, разрушает) E2F, активирующие транскрипцию целого ряда генов, ответственных за клеточный рост и пролиферацию. Утеря гетерозиготности локуса Rb наблюдается более чем в 60% случаев РПЖ, однако в опытах на трансгенных мышах было показано, что дезактивация pRb способна вызвать лишь клеточную пролиферацию, но не неоплазию [28].

Кадгерины являются мембранными гликопротеидами и играют важную роль в кальцийзависимой межклеточной адгезии. Считается, что утрата межклеточных «моستиков» и связи с соседними эпителиальными клетками является одним из первых этапов развития опухоли. Снижение экспрессии **Е-кадгерина** нередко наблюдается при РПЖ и, как указывается в литературе, коррелирует с выживаемостью, клинической и морфологической стадией заболевания [29, 30, 31]. Однако М.А. Rubin и соавт. [30] показали, что при метастатическом и гормонорезистентном раке

экспрессия Е-кадгерина значительно повышена, а ее связь с экстрапростатическим ростом и инвазией семенных пузырьков статистически незначима.

Факторы роста представляют собой пептиды-митогены, которые при проникновении в ядро клетки обладают способностью стимулировать или ингибировать деление и дифференцировку клеток. Факторы роста вырабатываются во всех органах и тканях неспециализированными клетками стромы и эпителиальной выстилки по ауто-, эндо-, интра- или паракринному типу.

Рецептор **эпидермального фактора роста (EGFR)** – трансмембранный гликопротеин, обладающий тирозинкиназной активностью. EGFR (или HER1) относится к семейству рецепторов EGF, которое также представлено: erbB2/HER2-neu; erbB3/HER3 и erbB4/HER4. EGFR экспрессируется на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток и участвует в регуляции клеточного роста и дифференцировки. Экспрессия EGFR при РПЖ достигает 40% [13].

Одним из основных факторов роста в ПЖ, ответственных за фазу синтеза ДНК, является

инсулиноподобный фактор роста (IGF). IGF, или соматомедин, представляет собой полипептид из 70 аминокислот, обладающий инсулиноподобной активностью. Стромальные клетки являются главным источником инсулиноподобных факторов роста *in vivo*. Они усиливают пролиферацию эпителиальных клеток ПЖ посредством паракринного эффекта. Выработка IGF эпителиальными клетками ПЖ по аутокринному типу является одним из изменений, происходящих одновременно с развитием РПЖ [32]. IGF способен усиливать локальное действие андрогенов [13]. В ряде проспективных исследований, проведенных в США, установлено, что повышение IGF в сыворотке крови мужчин повышает риск заболевания РПЖ в 4 раза [24]. IGF и его роль в канцерогенезе изучаются при колоректальном раке, раке легкого, РПЖ, остеосаркоме. Определение IGF осуществляется в сыворотке крови и иммуногистохимическим методом в ткани с помощью моноклональных антител. Выявлена достоверная положительная корреляционная связь между степенью злокачественности опухоли (суммой Gleason) и экспрессией IGF при РПЖ [32]

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – мультифункциональный цитокин, вызывающий пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, в том числе и при РПЖ [24]. Он активирует урокиназу и коллагеназу, вызывающие лизис эндотелиального матрикса, что повышает способность эндотелиальных клеток к миграции, а опухолевых клеток – к инвазии и метастазированию. Экспрессия VEGF индуцируется гипоксией. VEGF в норме синтезируется тромбоцитами, макрофагами, кератиноцитами и другими клетками стромы. При доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) экспрессия VEGF в опухоли ниже, чем при РПЖ, и наблюдается в ме-

нее чем 5% клеток. Существует положительная корреляционная связь между степенью злокачественности опухоли (суммой Gleason) и концентрацией VEGF в сыворотке крови у больных РПЖ [32]. Тем не менее, связи между концентрацией VEGF в сыворотке крови и показателями выживаемости больных РПЖ не выявлено.

Интерлейкин-8 (ИЛ-8) является фактором роста с паракринным и аутокринным механизмом действия. Синтез ИЛ-8 осуществляется нейроэндокринными клетками ПЖ. Интерлейкин-8 и его рецептор CXCR1 при ДГПЖ, простатической интраэпителиальной неоплазии и андрогензависимом РПЖ иммуногистохимически не экспрессируется. В случае развития андрогенезависимого РПЖ отмечается экспрессия рецепторов к ИЛ-8 – CXCR2, что указывает на роль местных тканевых факторов роста в процессах пролиферации клеток РПЖ [24]. Понимание процессов противоопухолевого иммунитета позволило использовать противоопухолевые вакцины, основанные на индукции апоптоза опухолевых клеток, например, при Т-клеточной терапии (препарат Provenge APC-8015) у больных РПЖ [24].

Перечень молекулярно-биологических маркеров, характеризующих биологическое поведение опухолевых клеток, расширяется. Рассматриваются вопросы практического применения в клинике таких маркеров, как GLUT 1 – транспортного белка глюкозы; белков репарации ДНК; мотогенов – протеинов, отвечающих за подвижность клетки и участвующих в процессах метастазирования. Выявлена роль фактора некроза опухоли (TNF α) в развитии андрогензависимого РПЖ посредством блокирования рецепторов андрогенов [13]. Определена роль эндотелина 1, обладающего митогенной и антиапоптотической активностью, который экспрессируется при низкодиффе-

ренцированных формах РПЖ [23]. Применение таксанов инактивирует указанный белок за счет фосфорилирования, что ведет к снижению пролиферативной активности опухолевых клеток. Циклооксигеназа-2 (Cox-2) является ключевым ферментом, который катализирует превращение простагландинов из арахидоновой кислоты. Сверхэкспрессия Cox-2 в ткани ПЖ подавляет апоптоз и стимулирует ангиогенез. Повышение уровня Cox-2 при РПЖ является признаком неблагоприятного течения заболевания [23]. Также важное значение имеет использование матриксных протеиназ и их ингибиторов [33, 34], которые определяют инвазивные свойства опухоли.

На протяжении последних лет открыто значительное количество рецепторов, ферментов, структурных белков, которые полноправно могут считаться маркерами РПЖ. Для одних доказана важная роль в патогенезе опухоли, для других – высокая органоспецифичность. Во многих современных публикациях показана диагностическая и прогностическая эффективность того или иного маркера. Однако ни один из них до сих пор не используется в широкой клинической практике, что объясняется отсутствием комплексного подхода к иммуногистохимической диагностике рака. Общеизвестно, что развитие злокачественной опухоли – процесс мультифакторный, сопряженный с нарушением или перестройкой большей части внутриклеточных механизмов. В связи с этим составить представление о течении процесса лишь по одному маркеру практически невозможно. Приоритетной задачей в настоящее время является не разработка способов применения каждого маркера в отдельности, а создание набора из доступных маркеров, способного достаточно подробно дать характеристику опухоли [4]. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, иммуногистохимия, цитокератины, рацемаза, p53, Bcl-2, простатспецифический антиген, простатическая кислая фосфатаза, Ki-67, факторы роста.

Keywords: prostate cancer, immunohistochemistry, cytokeratins, recemase, p53, Bcl-2, prostatic specific antigen, prostatic acid phosphatase, grows factors.

ЛИТЕРАТУРА

- Gutman A.B., Gutman E.B. An A phosphate occurring in the serum of patients with metastasizing carcinoma of the prostate gland // J. Clin. Invest. 1938. Vol. 17. P. 473-478.
- Hameed O., Sublett J., Humphrey P.A. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues // Am J Surg Pathol. 2005. Vol. 29. № 5. P. 579-587.
- Kurita T., Medina R.T., Mills A.A., Cunha G.R. Role of p63 and basal cells in the prostate // Development. 2004. Vol. 131. № 20. P. 4955-4964.
- Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров // Онкоурология. 2006. № 2. С. 45-50.
- Evans A.J. Alpha-methylacyl CoA race-mase (P504S): overview and potential uses in diagnostic pathology as applied to prostate needle biopsies // J. Clin. Pathol. 2003. Vol. 56. P. 892-897.
- Nassar A., Amin M.B., Sexton D.G., Cohen C. Utility of alpha-methylacyl coen-zyme A racemase (p504s antibody) as a diagnostic immunohistochemical marker for cancer // Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2005. Vol. 13. № 3. P. 252-255.
- Rubin M.A., Bismar T.A., Andrén O., Mucci L., Kim R., Shen R., Ghosh D., Wei J.T., Chinnaiyan A.M., Adami H.O., Kantoff P.W., Johansson J.E. Decreased alpha-methylacyl CoA racemase expression in localized prostate cancer is associated with an increased rate of biochemical recurrence and cancer-specific death // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005. Vol. 14. № 6. P. 1424-1432.
- Jiang Z., Li C., Fischer A., Dresser K., Woda B.A. Using an AMACR (P504S)/34betaE12/p63 cocktail for the detection of small focal prostate carcinoma in needle biopsy specimens // Am J. Clin. Pathol. 2005. Vol. 123. № 2. P. 231-236.
- Epstein JI. PSA and PAP as immunohistochemical markers in prostate cancer // Urol Clin North Am. 1993. Vol. 20. P. 757-770.
- Genega E.M., Hutchinson B., Reuter V.E., Gaudin P.B. Immunophenotype of high-grade prostatic adenocarcinoma and urothelial carcinoma // Mod Pathol. 2000. Vol. 13. P. 1186-1191.
- Nadji M., Tabei S.Z., Castro A., Chu M., Murphy G.P., Wang M.C., Morales A.R. Prostatic-specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms // Cancer. 1981. Vol. 48. P. 1229-1232.
- Gordon I.O., Tretiakova M.S., Noffsinger A.E., Hart J., Reuter V.E., Al-Ahmadie H.A. Prostate-specific membrane antigen expression in regeneration and repair // Mod Pathol. 2008. Vol. 21. № 12. P. 1421-1427.
- Wang X., Jones T.D., Zhang S., Eble J.N., Bostwick D.G., Qian J., Lopez-Beltran A., Montironi R., Harris J.J., Cheng L. Amplifications of EGFR gene and protein expression of EGFR, Her-2/neu, c-kit, and androgen receptor in phyllodes tumor of the prostate // Mod Pathol. 2007. Vol. 20. P. 175-182.
- Франк Г.А. Морфология рака предстательной железы // Практическая онкология. 2008. Т. 9. № 2. С. 65-70.
- Grignon D.J., Caplan R., Sarkar F.H., Lawton C.A., Hammond E.H., Pilepich M.V., Forman J.D., Mesic J., Fu K.K., Abrams R.A., Pajak T.F., Shipley W.U., Cox J.D. p53 status and prognosis of locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610 // J. Natl. Cancer Inst. 1997. Vol. 89. № 2. P. 158-165.
- Jiang T., Jiang H., Song X.S., Li X.C., Li Q.L. P53 expression and its clinical significance in prostatic carcinoma // Zhonghua Nan Ke Xue. 2005. Vol. 11. № 6. P. 448-451.
- Schlomm T., Iwers L., Kirstein P., Jessen B., Köllermann J., Minner S., Passow-Drolet A., Mirlacher M., Milde-Langosch K., Graefen M., Haese A., Steuber T., Simon R., Huland H., Sauter G., Erbersdobler A. Clinical significance of p53 alterations in surgically treated prostate cancers // Mod Pathol. 2008. Vol. 21. № 11. P. 1371-1378.
- Mulligan J.M., Mai K.T., Parks W., Gerridzen R.G. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and MIB 1: Markers of locally advanced and biologically aggressive prostate cancer // Can. J. Urol. 1997. Vol. 4. № 3. P. 422-425.
- Ojea Calvo A., Mosteiro Cerviño M.J., Domínguez Freire F., Alonso Rodrigo A., Rodríguez Iglesias B., Benavente Delgado J., Barros Rodríguez J.M., González Piñeiro A. Prognostic factors of prostate cancer: usefulness of Ki-67 expression in preoperative biopsies // Arch Esp. Urol. 2004. Vol. 57. № 8. P. 805-816.
- Taftachi R., Ayhan A., Ekici S., Ergen A., Ozen H. Proliferating-cell nuclear antigen (PCNA) as an independent prognostic marker in patients after prostatectomy: a comparison of PCNA and Ki-67 // BJU Int. 2005. Vol. 95. № 4. P. 650-654.
- Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Cell. Physiol. 2000. Vol. 182. № 3. P. 311-322.
- Rioux-Leclercq N., Leray E., Patard J.J., Lobel B., Guillé F., Jouan F., Bellaud P., Epstein J.I. The utility of Ki-67 expression in the differential diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia and ductal adenocarcinoma // Hum Pathol. 2005. Vol. 36. № 5. P. 531-535.
- Rubio J., Ramos D., López-Guerrero J.A., Iborra I., Collado A., Solsona E., Almenar S., Llombart-Bosch A. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens // Eur. Urol. 2005. Vol. 48, № 5. P. 745-751.
- Young R.H., Strigley J.R., Amin M.B., Ulbright T.M., Cubilla A.L. Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis (fascicle 28) / 2000, 3rd Edition. AFIP: Washington, DC.
- Kuczyk M.A., Bokemeyer C., Hartmann J., Schubach J., Walter C., Machtens S., Knuchel R., Kollmannsberger C., Jonas U., Serth J. Predictive value of altered p27Kip1 and p21WAF/Cip1 protein expression for the clinical prognosis of patients with localized prostate cancer // Oncol Rep. 2001. Vol. 8, N 6. P. 1401-1407.
- Revelos K., Petraki C., Gregorakis A., Scorilas A., Papanastasiou P., Tenta R., Koutsilieris M. P27(kip1) and Ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer // In Vivo. 2005. Vol. 19. № 5. P. 911-920.
- Shaffer D.R., Viale A., Ishiwata R., Leversha M., Olgac S., Manova K., Sattagopan J., Scher H., Koff A. Evidence for a p27 tumor suppressive function independent of its role regulating cell proliferation in the prostate // Proc Natl Acad Sci USA. 2005. Vol. 102. № 1. P. 210-215.
- Maddison L.A., Sutherland B.W., Barrios R.J., Greenberg N.M. Conditional deletion of Rb causes early stage prostate cancer // Cancer Res. 2004. Vol. 64. № 17. P. 6018-6025.
- Gu H., Shang P., Zhou C. Expression of CD44v6 and E-cadherin in prostate carcinoma and metastasis of prostate carcinoma // Zhonghua Nan Ke Xue. 2004. Vol. 10. № 1. P. 32-34.
- Rubin M.A., Mucci N.R., Figurski J., Fecko A., Pienta K.J., Day M.L. E-cadherin expression in prostate cancer: a broad survey using high-density tissue microarray technology // Hum Pathol. 2001. Vol. 32. № 7. P. 690-697.
- Umbas R., Schalken J.A., Aalders T.W., Carter B.S., Karthaus H.F., Schaafsma H.E., Debryne F.M., Isaacs W.B. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer // Cancer Res. 1992. Vol. 52. № 18. P. 5104-5109.
- Molecular alterations of EGFR and PTEN in prostate cancer: association with high-grade and advanced-stage carcinomas / de Muga S., Hernández S., Agell L., Salido M., Juanpere N., Lorenzo M., Lorente J.A., Serrano S., Lloreta J. // Mod Pathol. 2010. Vol. 23. № 5. P. 703-712.
- Morgia G., Falsaperla M., Malaponte G., Madonia M., Indelicato M., Travalì S., Mazzarino M.C. Matrix metalloproteinases as diagnostic (MMP-13) and prognostic (MMP-2, MMP-9) markers of prostate cancer // Urol. Res. 2005. Vol. 33. № 1. P. 44-50.
- Semaan M., Jovenin N., Birembaut P., Menard J., Staerman F. Prognostic value of stromal immunolabeling by MMP-2, MT1-MMP and TIMP-2 in clinically localized prostate cancer // Prog. Urol. 2005. Vol. 15. № 2. P. 250-254.