DOI: 10.26435/neoplasm.v12i4.349

И. Е. Седаков[1,2], Н. Г. Семикоз[1,2], А. В. Мотрий[1,2], А. А. Анищенко[1,2], О. Н. Маслова[1,2], А. В. Башеев[1,2], М. О. Мотрий[1], О. В. Колычева[1,2]

Молекулярно-генетические маркеры в прогнозировании и лечении рака простаты

1. Республиканский онкологический центр имени профессора Г. В. Бондаря

2. ГОО ВПО Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным раком у мужчин и ведущей причиной смерти от злокачественных опухолей. Раннее обнаружение РПЖ в значительной степени определяется широко используемым анализом крови на простатический специфический антиген (ПСА), а для окончательного диагноза проводится биопсия. Рак простаты протекает бессимптомно на ранней стадии заболевания, имеет различные клинико-патологические особенности и особенности прогрессирования и характеризуется большой подгруппой вялотекущего типа рака. Следовательно, очень важно разработать индивидуальный подход для раннего выявления, стратификации заболевания и прогнозирования ответа на лечение. Был достигнут значительный прогресс в открытии биомаркеров рака простаты, в основном благодаря достижениям в области геномных технологий и опухолевой ткани. Развитие этих анализов открыло новые возможности для улучшения диагностики рака простаты, прогноза и решений о лечении. Открывая захватывающие возможности, эти разработки также создают уникальные проблемы с точки зрения выбора и включения этих анализов терапию пациентов с раком простаты.

Ключевые слова: рак предстательной железы, молекулярно-генетические биомаркеры, генные панели, генетическое тестирование

РПЖ — наиболее распространенный вид рака, составляющий 19% всех онкологических заболеваний у мужчин, и вторая ведущая причина смертности от рака в этой популяции [1]. Внедрение тестирования и скрининга простат-специфического антигена (ПСА) в конце 1980-х годов удвоило частоту РПЖ, что, в свою очередь, снизило уровень специфической смертности от РПЖ [2, 3, 4]. Однако рутинный анализ ПСА привел к гипердиагностике и, как следствие, к избыточному лечению, особенно к биопсии простаты [5]. Широкое использование диагностической биопсии — высокоинвазивной процедуры, связанной с заметным увеличением заболеваемости и смертности — увеличило диагностику клинически незначимого РПЖ [6]. Учитывая эти обстоятельства, главный вопрос, связанный с оптимальным лечением РПЖ,— это не выбор наиболее подходящего активного лечения, а, скорее, сам диагностический процесс, особенно из-за низкой специфичности тестов на ПСА. Следовательно, необходимы новые биомаркеры, чтобы лучше оптимизировать диагностику РПЖ, что поможет избежать ненужных биопсий, одновременно увеличивая вероятность ее положительного результата. В свою очередь, это увеличит долю пациентов, у которых после биопсии диагностирован клинически значимый РПЖ.

При постановке диагноза, РПЖ классифицируют в соответствии с клиническими и патологическими критериями, которые расслаивают пациентов по группам риска. Эти системы в значительной степени основаны на внутренних характеристиках опухоли (например, шкале Глисона), клинических параметрах, таких как стадия опухоли (TNM), и значениях простат-специфического антигена до лечения. Хотя эти системы стратификации предоставляют важную прогностическую информацию об ожидаемом поведении опухоли, клиническая реальность такова, что эффективность этих прогностических систем является неоптимальной для распознавания биологически агрессивных опухолей. Как правило, РПЖ развивается медленно, а случаи агрессивного поведения. 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. Медицина, опирающаяся на прогностические маркеры, в настоящее время отсутствует в текущем клиническом лечении РПЖ. Неясно оптимальное применение и комбинация доступных методов лечения — активного наблюдения, хирургического вмешательства, лучевой терапии, андрогенной депривации, химиотерапии, иммунотерапии и т.д. В этом контексте целью настоящего обзора является оценка последних научных данных для определения текущей роли и ограничений молекулярных биомаркеров и генных панелей в различных клинических сценариях. Мы также обсуждаем потенциальное влияние этих тестов на принятие клинических решений и будущие направления развития.

Маркеры РПЖ в крови

Индекс PHI

PHI — это индекс здоровья простаты PHI объединяет общий ПСА, свободный ПСА (не связанный с белками ПСА) и [–2]-про-ПСА (одна из форм внутриклеточных предшественников простат-специфического антигена — про-ПСА). Показатель PHI рассчитывается по следующей формуле: PHI=(–2проПСА/свободный ПСА)* √**общий ПСА,** что означает, что мужчины с более высоким общим уровнем общего ПСА и [–2]-про-ПСА и более низким свободным ПСА имеют более высокий риск развития клинически значимого РПЖ [7]. Было показано, что PHI улучшает площадь под ROC-кривой (AUC) по сравнению с общим ПСА для выявления всех видов рака простаты, независимо от группы риска (AUC: PHI = 0,708 против PSA = 0,516) и для выявления РПЖ высокой степени [8]. При пороговом значении PHI ≥25 40% биопсий не будут выполняться, а диагностика случаев РПЖ низкой степени (GS = 6) снизится на 25%; однако, при такой тактике примерно 5% клинически значимых случаев будут упущены [9].

4Kscore

Человеческий калликреин 2 (hK2 — human kallikrein 2) тесно связан с ПСА и позволяет предсказывать вероятность наличия РПЖ у пациентов с повышенным уровнем ПСА. Оценка эффективности теста 4Kscore включает в себя как биомаркеры крови (определение hK2, общего, свободного и интактного ПСА), так и клинические переменные (возраст, пальцевое ректальное исследование и предыдущие результаты биопсии), чтобы предсказать риск РПЖ высокой степени при биопсии. Эта оценка была подтверждена как для начальной, так и для повторной биопсии [10]. В систематическом обзоре оценивалась эффективность теста 4Kscore в условиях до биопсии, сообщая о совокупной AUC> 0,80 для выявления клинически значимого рака простаты. При предложенном пороговом уровне тест оказался способным уменьшить количество ненужных биопсий на 41% с отрицательной прогностической ценностью 97% [11].

Циркулирующие раковые клетки

Важным аспектом исследования молекулярно-генетических маркеров РПЖ является изучение циркулирующих раковых клеток (ЦРК). ЦРК активно исследовались как биомаркеры у пациентов с местно-распространенным раком простаты. В многочисленных исследованиях сообщалось, что опухолевые клетки могут быть обнаружены в крови и костном мозге пациентов с раком простаты [12, 13]. С появлением секвенирования следующего поколения и чувствительных анализов обнаружения ЦРК, выполняемых в плазме крови больных раком, они становятся многообещающими инструментами жидкой биопсии в онкологии. Эти анализы предлагают минимально инвазивные подходы к мониторингу опухолевой нагрузки, а также генома опухоли в механизмах обнаружения до и после лечения. Исследование de Bono et al. [14] в когорте из 276 пациентов показало, что из 231 пациента, подлежащего оценке, пациенты с неблагоприятным ЦРК до лечения (> 5 ЦКО / 7,5 мл крови) имели более низкую общую выживаемость. Текущие исследования ЦРК сосредоточены на молекулярной характеристике с целью обнаружения биомаркеров для прогнозирования ответа на лечение. Установлено, что молекулярный анализ ЦРК сопоставим с тканью первичной опухоли и / или метастазами [15] и, следовательно, обеспечивает обзор метастатического рака простаты в режиме реального времени [16, 17]. Диагностический и терапевтический потенциал ЦРК был изучен в многочисленных исследованиях, показывающих, что циркулирующие раковые клетки являются многообещающими прогностическими биомаркерами для клинического исхода и ответа на лечение при раке предстательной железы[18, 19, 20].

МикроРНК

Было обнаружено, что в качестве биомаркеров РПЖ могут выступать циркулирующие молекулы микроРНК. Данные молекулы представляют собой новый механизм регуляции экспрессии генов либо на посттранскрипционном, либо на трансляционном уровнях, изменяя в конечном итоге экспрессию определенных генов. Аберрантное изменение микроРНК четко продемонстрировано при РПЖ. Однако знание сложного регуляторного механизма и взаимосвязи микроРНК и их множественных генов-мишеней еще больше усложнило их функциональность во время канцерогенеза. Следовательно, тщательное изучение механизмов и функциональной роли каждой микроРНК в гетерогенных клетках РПЖ, безусловно, сгенерирует новую информацию, которая может быть использована в качестве биомаркера и превращена в новые терапевтические стратегии [21].

Маркеры РПЖ в моче

Антиген рака простаты 3 (PCA3)

PCA3 — это ген, который транскрибирует длинную некодирующую информационную РНК (мРНК), которая сверхэкспрессируется в ткани РПЖ. Оценка PCA3 рассчитывается путем измерения концентрации мРНК PCA3 относительно мРНК ПСА [22]. Было показано, что он улучшает чувствительность и специфичность второй биопсии для выявления всех степеней РПЖ, при этом повторная биопсия показана пациентам с баллами > 35 [23]. Диагностическая ценность РНК *PCA3* в моче была тщательно оценена [24–28]. Тест Progensa PCA3 — это диагностический тест на рак предстательной железы для использования у мужчин в возрасте 50 лет и старше с повышенным уровнем сывороточного ПСА и предыдущими отрицательными результатами биопсии [29]. Показатели PCA3 отражают отношение молекул РНК PCA3 к общему ПСА. Молекулы РНК, обнаруженные в образце мочи пациента показали, что PCA3 имеет переменную чувствительность, специфичность, положительную прогностическую ценность и отрицательную прогностическую ценность в зависимости от выбранной граничной оценки (оценка PCA3 25 или 35). Оценка PCA3 <25 связана с уменьшением веро-

ятности рака простаты при последующей повторной биопсии. Оценка *PCA3* = 35 была связана с чувствительностью от 58% до 82%, специфичностью от 58% до 76%, PPV от 67% до 69%, NPV с 87% и AUC от 0,68 до 0,87 [30]. Однако была показана низкая чувствительность метода при пороговом значении 100, ведущая к проведению биопсий, половина из которых не выявляет никаких гистологических изменений [31].

Слияние генов TMPRSS2-ERG и PCA3

Ген TMPRSS2-ERG, образующийся при слиянии TMPRSS2 и ERG, впервые был описан Tomlins SA. et al. в 2005 г. [32].

Многоцентровое исследование *TMPRSS2: ERG (T2-ERG*) и *PCA3* в моче у 1312 мужчин показало значительное улучшение по сравнению с уровнем общего ПСА в сыворотке для выявления клинически значимого рака при биопсии [33]. В тесте, разработанном Мичиганским университетом, было показано, что *TMPRSS2-ERG* имеет низкую чувствительность от 24,3% до 37%, но специфичность 93%, с положительной прогностической ценностью 94% [34, 35, 36, 37]. Кроме того, в сочетании с сывороточным PSA (порог 10 нг / мл) и *PCA3 в* моче, *T2-ERG* обеспечивает повышенную точность диагностики рака простаты с чувствительностью и специфичностью 80% и 90% соответственно [38]. Этот тест также обеспечивает оценку риска агрессивного заболевания [39]. В одном исследовании *TMPRSS2-ERG* слияния генов были тесно связаны с ≥7 баллом по шкале Глисона и смертью, связанной с раком предстательной железы [40]. *PCA3* и *TMPRSS2-ERG* могут помочь в определении срочности биопсии после выявления повышенного уровня ПСА в крови [39, 41]. Rice et al. В своем исследовании проанализировали мРНК ERG в моче и выявили прогностическую точность 0,80 для диагностики рака простаты у мужчин с уровнем ПСА ≤ 4,0 нг / мл [37]. Недавно три исследования дополнительно подчеркнули диагностическую ценность *TMPRSS2: ERG* и *PCA3* в моче [42, 43, 44]. Взятые вместе, данные этих исследований показывают, что комбинация *PCA3* и *T2-ERG* в моче вместе с сывороточным ПСА значительно улучшила выявление агрессивного заболевания (балл Глисона ≥ 7) при начальной биопсии и снизила на 42% ненужные биопсии.

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 [45].

Маркеры РПЖ в ткани

PSMA — Простатоспецифический мембранный антиген

Простатоспецифический мембранный антиген (PSMA) был предметом обширных исследований в последние два десятилетия как многообещающая молекулярная мишень для рака простаты. Его привлекательные молекулярные особенности позволили разработать новый диагностический и терапевтический подход к РПЖ. В настоящее время имеются существенные доказательства высокой чувствительности PSMA-направленной визуализации для поражений РПЖ и растущие доказательства терапевтической эффективности радиолигандной терапии PSMA при метастатическом устойчивом к кастрации раке простаты. При дифференциальной диагностике аденокарциномы предстательной железы и других злокачественных новообразований определение ПСМА методом иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания показало специфичность 65,9% и чувствительность 94,5% [46]. Уровень ПСМА при ИГХ-анализе прямо пропорционально коррелировал с индексом Глисона и был достоверно выше в низкодифференцированных формах РПЖ в сравнении со средне- и высокодифференцированными формами, чего не наблюдалось для ПСА.

Антиген стволовых клеток предстательной железы (PSCA) — заякоренный в мембране гликопротеин, специфичный для стволовых клеток ПЖ, играющих ключевую роль в гомеостазе и метастазировании РПЖ. Уровень экспрессии PSCA коррелирует со стадией болезни индексом Глисона. Высокая экспрессия белка PSCA характерна в 94% первичных опухолях предстательной железы и для 100% метастазов в кости. Экспрессия PSCA коррелирует с независимостью от андрогенов и может иметь прогностическую ценность. Поскольку экспрессия на поверхности клеток рака простаты увеличивается с прогрессированием опухоли, PSCA может быть полезной молекулярной мишенью при распространенном раке простаты [47].

Ki-67

Белок Ki-67 хорошо известен и широко используется для оценки скорости пролиферации опухолей, и многочисленные исследования показали, что Ki-67 является прогностическим маркером у пациентов с раком простаты, получавших радикальную простатэктомию, лучевую терапию или терапию депривацией андрогенов. В когорте из 808 пациентов, леченных консервативно, экспрессия Ki-67 была оценена иммуногистохимически в двух лабораториях[48]. Ki-67 предоставил дополнительную прогностическую информацию помимо той, которая была доступна по шкале Глисона, ПСА и степени опухоли. Хотя было подтверждено, что он является наиболее многообещающим биомаркером, необходимо провести подтверждающие исследования на биопсийном материале под контролем ТРУЗИ, чтобы в проспективных исследованиях внедрить его в повседневную практику и модели прогнозирования.

Рецептор андрогенов

Экспрессия некоторых генных продуктов в доброкачественной и злокачественной предстательной железе зависит от функции рецептора андрогенов (РА). Исследования продемонстрировали, что РА играет ключевую роль в прогрессировании рака простаты с избыточной экспрессией при устойчивом к кастрации раке простаты [49]. Однако экспрессия РА может иметь прогностическое значение также при раке простаты, не получавшем гормонов. Уровни экспрессии РА коррелируют с некоторыми четко установленными клиническими и патологическими

параметрами у пациентов, получавших радикальную простатэктомию [50]. Прогностическая роль РА при раке простаты была недавно подтверждена в исследовании, проведенном независимой группой, которая описала, что повышенная экспрессия ядерной РА в образце диагностической биопсии и / или радикальной простатэктомии у пациентов с запущенным заболеванием была связана с низкой выживаемостью [51]. Простого иммуногистохимического анализа может быть недостаточно для оценки функции рецептора андрогенов, поскольку опухолевые клетки могут иметь различия в данном генотипе с мутациями и увеличением числа опухолей.

p53

Ген-супрессор опухолей p53 мутирует в половине случаев злокачественных новообразований человека и интенсивно изучается на многочисленных моделях рака. Многие из этих исследований показали, что p53 может иметь прогностическое значение при раке простаты после различных курсов лечения. В более позднем исследовании пациентов с консервативным лечением рака простаты p53 оставался прогностически значимым в многомерной модели, хотя отношения рисков были менее сильными по сравнению с Ki-67 [51].

Белки теплового шока

Белки теплового шока (HSP) являются молекулярными шаперонами, защищающими клетки от повреждений, связанных со стрессом [52]. Хотя HSP важны для функции нормальных клеток, раковые клетки часто сверхэкспрессируют HSP и тем самым могут повысить выживаемость. Протеомика продемонстрировала, что рак простаты сверхэкспрессирует HSP60 и HSP70 [53]. В валидационном исследовании с использованием иммуногистохимии HSP60 был независимым предиктором биохимического рецидива после радикальной простатэктомии в многофакторном анализе, включая экстрапростатическое расширение, краевой статус, инвазию семенных пузырьков и показатель Глисона, в то время как HSP27 коррелировал с исходом в однофакторном анализе [54]. Интересно, что HSP являются потенциальными терапевтическими мишенями для пациентов с раком простаты. Ингибирование функции HSP может снизить выживаемость опухолевых клеток за счет блокирования антиапоптотической активности HSP [55]. Предполагается, что HSP90 играет ключевую роль в раке простаты благодаря взаимодействию с рецепторами андрогенов, и недавно разработанные митохондриальные шапероны Hsp90 являются потенциально привлекательными терапевтическими мишенями при распространенном раке простаты [56].

Метилирование ДНК

Эпигенетические события, которые могут влиять на экспрессию генов без изменения фактической последовательности ДНК, включают такие явления, как метилирование ДНК, ремоделирование хроматина, модификация гистонов и интерференция РНК [57]. Уже в 1994 году гиперметилирование глутатион S-трансферазы P (GSTP1) было введено как центральная часть канцерогенеза простаты [58]. GSTP1 является членом большого семейства трансфераз глутатиона, которые защищают клетки от окислительного воздействия, поэтому биологическим обоснованием выбора этого маркера является его роль в предотвращении повреждения клеток путем нейтрализации свободных радикалов. GSTP1 широко изучался при раке простаты, и его сниженная экспрессия, обусловленная преимущественно промоторным гиперметилированием, является наиболее распространенным эпигенетическим изменением, связанным с этим заболеванием. Сильные стороны GSTP1 как клинического маркера заключаются в способности количественно определять статус метилирования GSTP1-гена в тканях после биопсии / простатэктомии и в клетках, полученных из крови и мочи. Недавние исследования с использованием количественной ПЦР, чувствительной к метилированию в реальном времени, демонстрируют, что эпигенетически модифицированные гены являются кандидатами в маркеры для раннего выявления и мониторинга рака простаты после лечения, однако более вероятно, что вместо образцов ткани будут использоваться моча и кровь. Эта роль гиперметилированных генов как многообещающих биомаркеров была не так давно рассмотрена Ahmed, который подчеркнул, что помимо клинической валидации анализы на метилированные гены должны быть надежными, простыми, чувствительными, специфичными и доступными по доступной цене [59].

HER2

Избыточная экспрессия или амплификация гена рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2) очевидна в 20–25% случаев рака груди и коррелирует с исходом заболевания. Валидированные методы определения HER2-статуса с помощью иммуногистохимии и / или FISH используются для выявления пациентов с раком молочной железы, которые подходят для лечения трастузумабом, моноклональным антителом, нацеленным на HER2, которое подавляет пролиферацию опухолевых клеток и вызывает гибель опухолевых клеток посредством множественных механизмы. HER2 также был связан с клиническим прогрессированием CRPC. В недавнем метаанализе Serpa Neto at.el [60] исследовали прогностическое влияние сверхэкспрессии HER2 у пациентов с раком простаты и его корреляцию с другими патологическими и клиническими переменными. Общий относительный риск смерти у пациентов с гиперэкспрессией HER2 в первичной опухоли составил 1,63 (95% ДИ 1,47–1,82, p <0,0001), и авторы обнаружили устойчивую связь сверхэкспрессии HER2 со смертью и рецидивом. Клиническая ценность HER2-статуса у пациентов с раком простаты еще предстоит доказать.

В последние годы лечение локализованного РПЖ претерпело изменение парадигмы, опираясь на убеждение, что локализованное заболевание потенциально излечимо. Важно использовать все до-

ступные инструменты для выявления пациентов, которым с наибольшей вероятностью может помочь данное вмешательство, или, при необходимости, для тщательного наблюдения за пациентами с вялотекущими опухолями. Кроме того, важно определить, является ли пациент с локализованным РПЖ кандидатом на адъювантную или неоадъювантную лучевую терапию, имеет ли показания для гормонотерапии после простатэктомии, а также количественно оценить влияние лучевой терапии при отсутствии лечения.

В последние годы было проверено несколько генетических тестов для различных клинических сценариев. Эти тесты могут улучшить прогностические оценки вероятности того, что образец простатэктомии представит неблагоприятные патологические данные, а также могут оценить вероятность биохимического контроля и выживаемости без метастазов. Следует обратить внимание, что современные биомаркеры и молекулярные анализы основаны на данных пациентов, прошедших активное лечение (лучевая терапия и / или простатэктомия). Следовательно, результаты этих тестов у пациентов, не получавших лечение, нужно интерпретировать с осторожностью, и следует внимательно рассматривать любую прогностическую оценку, основанную на этих результатах.

Было разработано множество панелей генов для локализованного РПЖ, хотя в настоящее время коммерчески доступны только четыре: ProMark, Prolaris, Oncotype Dx Prostate и Decipher. Все эти тесты — несмотря на различия в методологическом качестве валидационных исследований — могут предсказать риск клинически значимого заболевания для улучшения процесса принятия терапевтических решений.

ProMark

ProMark ® представляет собой профиль анализа гена, который анализирует экспрессию восьми различных белковых маркеров. Баллы ProMark варьируются от нуля до единицы, что указывает на вероятность обнаружения неблагоприятной патологии в образце ткани после радикальной простатэктомии. Пациенты классифицируются по группам риска, которые предоставляют независимые прогностические данные на основании первичной биопсии простаты. ProMark был разработан для уменьшения несоответствий, связанных с неправильными методами биопсии и субъективностью при оценке агрессивности опухоли [61]. Более высокие баллы риска по этому биомаркеру коррелируют с более низкой вероятностью благоприятных патологических характеристик: для баллов> 0,8 прогностическая ценность неблагоприятных патологических характеристик после простатэктомии может достигать 76,9% [62].

Пролярис

Тест Prolaris, который был разработан в 2010 году, является одной из наиболее широко используемых панелей генов при РПЖ. Prolaris основан на определении и комбинации уровней экспрессии 31 гена, вовлеченного в развитие клеточного цикла. Этот тест был подтвержден в четырех различных исследованиях, которые продемонстрировали, что Prolaris повышает прогностическую ценность традиционных клинических моделей (т.е. групп риска) и значений Ki-67 [63]. Тест Prolaris дает индекс пролиферации, выраженный как показатель прогрессии клеточного цикла, который измеряет агрессивность РПЖ.

Первое валидационное исследование включало образцы тканей, полученные с помощью трансректальной / трансперинеальной игольной биопсии в подгруппе пациентов, не получавших лечение, для определения вероятности смерти от РПЖ [64]. Два последующих исследования подтвердили ценность этого теста как прогностического фактора для биохимического рецидива и метастатического прогрессирования у пациентов после простатэктомии [65]. Однако эти выводы были основаны на анализе двух разных тканей: в одном исследовании анализировался образец простатэктомии, а в другом — образец биопсии перед простатэктомией [66]. После простатэктомии увеличение показателя Prolaris на каждую единицу было связано с удвоением риска биохимического рецидива [67]. Freedland et al. обнаружили, что оценка Prolaris коррелировала с биохимическим рецидивом и выживаемостью без признаков заболевания у пациентов, получавших лучевую терапию [68]. Другое исследование оценило потенциальное влияние теста Prolaris на повседневную клиническую практику, сделав вывод, что результаты этого генетического теста изменили бы исходную рекомендацию по лечению в 65% случаев [69, 70].

Оценка генома простаты Oncotype DX (GPS)

GPS-тест Oncotype DX — это геномный тест на основе биопсии, который измеряет экспрессию мРНК 17 генов, ответственных за рост и выживание опухолевых клеток. Тест был разработан и исследован у 4500 пациентов [72]. Анализ Oncotype DX GPS был независимо проверен в когорте биопсии из 431 расово различающегося мужчины (с раком простаты очень низкого, низкого или среднего риска) [71]. Эти результаты подтвердили, что GPS сильно коррелировал с метастазами и неблагоприятной патологией в образцах опухолей после проведения простатэктомии. Исследования Oncotype DX продолжают подчеркивать прогностическую ценность GPS-теста при ведении пациентов с низким и средним риском.

Decipher

Тест Decipher также является геномным тестом, который измеряет уровни экспрессии РНК 22 различных генов. Сигнатура из 22 маркеров, известная как геномный классификатор, доступна для образцов биопсии предстательной железы и отображается как оценка от 0 до 1,0 (более высокая оценка указывает на более высокую вероятность клинических метастазов). Тест Decipher рассчитывает вероятность клинических метастазов в течение 5 лет после радикальной простатэктомии и 10-летнюю выживаемость у мужчин с патологией высокого риска или клиническими проявлениями высокого риска после

радикальной простатэктомии [74, 75, 76]. В исследовании PRO-IMPACT Gore et al. [77] проспективно оценили 265 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, чтобы оценить влияние шкалы Decipher на решение о послеоперационном лечении. Первоначальное решение о лечении было основано на клинико-патологических критериях. Целью было определить влияние результата теста Decipher на клиническое решение, которое впоследствии было изменено у 32% пациентов.

В аналогичном исследовании Marascio et al. [78] проспективно оценили влияние Decipher в послеоперационном периоде с точки зрения клинической пользы (135 пациентов) и клинической применимости (n = 3455). Клиническая польза была количественно оценена с точки зрения изменения рекомендованного лечения (39% пациентов), при этом для изменения одного решения о лечении потребовалось всего три теста. У пациентов с высоким риском по шкале Decipher (61% выборки), которые получали рекомендованное лечение, частота биохимических рецидивов за два года составляла 3% по сравнению с 25% у пациентов, которые не получали рекомендованного лечения, что подтверждает клиническую ценность этого теста.

Прогностическая ценность теста подтверждена после РПЭ [79] и лучевой терапии [80]. Кроме того, время послеоперационной лучевой терапии можно регулировать на основе баллов Decipher. Тест Decipher стал также единственным независимым предиктором клинических метастазов у пациентов с биохимическим рецидивом после операции [81].

В последние годы молекулярная характеристика РПЖ становится все более важной для принятия клинических решений. Неудовлетворенная потребность в выявлении пациентов с клинически незначимым РПЖ побудила к интенсивным поискам прогностических факторов и молекулярных биомаркеров, которые позволили бы минимизировать или предотвратить гипердиагностику и избыточное лечение у пациентов с РПЖ. К счастью, более широкое использование генных панелей улучшило стратификацию пациентов, что позволило разработать более индивидуализированные методы лечения и схемы последующего наблюдения.

В ближайшем будущем оптимизация последовательности лечения, соответствующее генетическое консультирование и получение дополнительных данных из растущего числа клинических испытаний, использующих геномную классификацию в качестве критериев включения, по всей вероятности, увеличат долю пациентов с выявленными мутациями в генах репарации ДНК потенциально может привести к разработке новых биомаркеров. Лучшее понимание РПЖ может изменить начальное лечение заболевания у большинства пациентов, создавая возможность применять новые прогностические или прогностические инструменты, хотя многие из них все еще нуждаются в валидации, прежде чем они могут быть включены в повседневную клиническую практику.

Список литературы.

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J. Clin. 2020;70:7–30. doi: 10.3322/caac.21590.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J. Clin. 2015;65:87–108. doi: 10.3322/caac.21262.
3. Larrañaga N., Galceran J., Ardanaz E., Franch P., Navarro C., Sánchez M.J., Pastor-Barriuso R., Martos C., Rodríguez L., Vilardell L., et al. Prostate cancer incidence trends in Spain before and during the prostate-specific antigen era: Impact on mortality. Ann. Oncol. 2010;21: iii83–iii89. doi: 10.1093/annonc/mdq087
4. Hugosson J., Carlsson S., Aus G., Bergdahl S., Khatami A., Lodding P., Pihl C.G., Stranne J., Holmberg E., Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial. Lancet Oncol. 2010;11:725–732. doi: 10.1016/S1470–2045(10)70146–7.
5. Graif T., Loeb S., Roehl K.A., Gashti S.N., Griffin C., Yu X., Catalona W.J. Under Diagnosis and Over Diagnosis of Prostate Cancer. J. Urol. 2007;178:88–92. doi: 10.1016/j.juro.2007.03.017.
6. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., Tammela T.L.J., Ciatto S., Nelen V., Kwiatkowski M., Lujan M., Lilja H., Zappa M., et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized european study. N. Engl. J. Med. 2009;360:1320–1328. doi: 10.1056/NEJMoa0810084.
7. Loeb S., Catalona W.J. The Prostate Health Index: A new test for the detection of prostate cancer. Ther. Adv. Urol. 2014;6:74–77. doi: 10.1177/1756287213513488
8. Boegemann M., Stephan C., Cammann H., Vincendeau S., Houlgatte A., Jung K., Blanchet J.S., Semjonow A. The percentage of prostate-specific antigen (PSA) isoform [–2]proPSA and the Prostate Health Index improve the diagnostic accuracy for clinically relevant prostate cancer at initial and repeat biopsy compared with total PSA and percentage free PSA in men. BJU Int. 2016;117:72–79. doi: 10.1111/bju.13139.
9. De La Calle C., Patil D., Wei J.T., Scherr D.S., Sokoll L., Chan D.W., Siddiqui J., Mosquera J.M., Rubin M.A., Sanda M.G. Multicenter evaluation of the prostate health index to detect aggressive prostate cancer in biopsy Naïve men. J. Urol. 2015;194:65–72. doi: 10.1016/j.juro.2015.01.091.
10. Carroll P.R., Parsons J.K., Andriole G., Bahnson R.R., Castle E.P., Catalona W.J., Dahl D.M., Davis J.W., Epstein J.I., Etzioni R.B., et al. Prostate Cancer Early Detection, Version 2.2016: Featured Updates to the NCCN Guidelines. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2016;14:509–519. doi: 10.6004/jnccn.2016.0060.
11. 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.

12. Bettegowda C., Sausen M., Leary R.J., Kinde I., Wang Y., Agrawal N., Bartlett B.R., Wang H., Luber B., Alani R.M., et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. Sci. Transl. Med. 2014;6:224ra224. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094
13. Ellis W.J., Pfitzenmaier J., Colli J., Arfman E., Lange P.H., Vessella R.L. Detection and isolation of prostate cancer cells from peripheral blood and bone marrow. Urology. 2003;61:277–281. doi: 10.1016/S0090–4295(02)02291–4.
14. Morgan T.M., Lange P.H., Vessella R.L. Detection and characterization of circulating and disseminated prostate cancer cells. Front. Biosci. 2007;12:3000–3009. doi: 10.2741/2290.
15. de Bono J.S., Scher H.I., Montgomery R.B., Parker C., Miller M.C., Tissing H., Doyle G.V., Terstappen L.W., Pienta K.J., Raghavan D. Circulating tumor cells predict survival benefit from treatment in metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2008;14:6302–6309. doi: 10.1158/1078–0432.CCR-08–0872.
16. Punnoose E.A., Ferraldeschi R., Szafer-Glusman E., Tucker E.K., Mohan S., Flohr P., Riisnaes R., Miranda S., Figueiredo I., Rodrigues D.N., et al. Pten loss in circulating tumour cells correlates with pten loss in fresh tumour tissue from castration-resistant prostate cancer patients. Br.J. Cancer. 2015;113:1225–1233. doi: 10.1038/bjc.2015.332.
17. Krebs M.G., Metcalf R.L., Carter L., Brady G., Blackhall F.H., Dive C. Molecular analysis of circulating tumour cells-biology and biomarkers. Nat. Rev. 2014;11:129–144. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.253.
18. Lohr J.G., Adalsteinsson V.A., Cibulskis K., Choudhury A.D., Rosenberg M., Cruz-Gordillo P., Francis J.M., Zhang C.Z., Shalek A.K., Satija R., et al. Whole-exome sequencing of circulating tumor cells provides a window into metastatic prostate cancer. Nat. Biotechnol. 2014;32:479–484. doi: 10.1038/nbt.2892.
19. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Luber B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Fedor H.L., Lotan T.L., et al. Ar-v7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2014;371:1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
20. Thalgott M., Rack B., Maurer T., Souvatzoglou M., Eiber M., Kress V., Heck M.M., Andergassen U., Nawroth R., Gschwend J.E., et al. Detection of circulating tumor cells in different stages of prostate cancer. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2013;139:755–763. doi: 10.1007/s00432–013–1377–5.
21. Xu B, Niu X, Zhang X, et al. miR-143 decreases prostate cancer cells proliferation and migration and enhances their sensitivity to docetaxel through suppression of KRAS. Mol Cell Biochem 2011;350:207–13.
22. Marks L.S., Fradet Y., Lim Deras I., Blase A., Mathis J., Aubin S.M.J., Cancio A.T., Desaulniers M., Ellis W.J., Rittenhouse H., et al. PCA3 Molecular Urine Assay for Prostate Cancer in Men Undergoing Repeat Biopsy. Urology. 2007;69:532–535. doi: 10.1016/j.urology.2006.12.014.
23. Gittelman M.C., Hertzman B., Bailen J., Williams T., Koziol I., Henderson R.J., Efros M., Bidair M., Ward J.F. PCA3 molecular urine test as a predictor of repeat prostate biopsy outcome in men with previous negative biopsies: A prospective multicenter clinical study. J. Urol. 2013;190:64–69. doi: 10.1016/j.juro.2013.02.018.
24. Fradet Y., Saad F., Aprikian A., Dessureault J., Elhilali M., Trudel C., Masse B., Piche L., Chypre C. Upm3, a new molecular urine test for the detection of prostate cancer. Urology. 2004;64:311–315. doi: 10.1016/j.urology.2004.03.052.
25. Hessels D., Klein Gunnewiek J.M., van Oort I., Karthaus H.F., van Leenders G.J., van Balken B., Kiemeney L.A., Witjes J.A., Schalken J.A. Dd3(pca3)-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. Eur. Urol. 2003;44:8–15. doi: 10.1016/S0302–2838(03)00201-X.
26. Nakanishi H., Groskopf J., Fritsche H.A., Bhadkamkar V., Blase A., Kumar S.V., Davis J.W., Troncoso P., Rittenhouse H., Babaian R.J. Pca3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: Implication in selecting candidates for active surveillance. J. Urol. 2008;179:1804–1809. doi: 10.1016/j.juro.2008.01.013.
27. van Gils M.P., Cornel E.B., Hessels D., Peelen W.P., Witjes J.A., Mulders P.F., Rittenhouse H.G., Schalken J.A. Molecular pca3 diagnostics on prostatic fluid. Prostate. 2007;67:881–887. doi: 10.1002/pros.20564.
28. Whitman E.J., Groskopf J., Ali A., Chen Y., Blase A., Furusato B., Petrovics G., Ibrahim M., Elsamanoudi S., Cullen J., et al. Pca3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. J. Urol. 2008;180:1975–1978. doi: 10.1016/j.juro.2008.07.060.
29. Groskopf J., Aubin S.M., Deras I.L., Blase A., Bodrug S., Clark C., Brentano S., Mathis J., Pham J., Meyer T., et al. Aptima pca3 molecular urine test: Development of a method to aid in the diagnosis of prostate cancer. Clin. Chem. 2006;52:1089–1095. doi: 10.1373/clinchem.2005.063289.
30. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A., Smit F.P., de Jong H., Cornel E.B., de Reijke T.M., Vergunst H., Kil P., Knipscheer B.C., et al. Prospective multicentre evaluation of pca3 and tmprss2-erg gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. Eur. Urol. 2014;65:534–542. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.014
31. 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
32. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. // Science. 2005. Vol. 310. P. 644–648

33. Rice K.R., Chen Y., Ali A., Whitman E.J., Blase A., Ibrahim M., Elsamanoudi S., Brassell S., Furusato B., Stingle N., et al. Evaluation of the ets-related gene mrna in urine for the detection of prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2010;16:1572–1576. doi: 10.1158/1078–0432.CCR-09–2191.
34. Rice K.R., Chen Y., Ali A., Whitman E.J., Blase A., Ibrahim M., Elsamanoudi S., Brassell S., Furusato B., Stingle N., et al. Evaluation of the ets-related gene mrna in urine for the detection of prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2010;16:1572–1576. doi: 10.1158/1078–0432.CCR-09–2191.
35. Leyten G.H., Hessels D., Jannink S.A., Smit F.P., de Jong H., Cornel E.B., de Reijke T.M., Vergunst H., Kil P., Knipscheer B.C., et al. Prospective multicentre evaluation of pca3 and tmprss2-erg gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. Eur. Urol. 2014;65:534–542. doi: 10.1016/j.eururo.2012.11.014.
36. Sanguedolce F., Cormio A., Brunelli M., D'Amuri A., Carrieri G., Bufo P., Cormio L. Urine tmprss2: Erg fusion transcript as a biomarker for prostate cancer: Literature review. Clin. Genitour. Cancer. 2016;14:117–121. doi: 10.1016/j.clgc.2015.12.001.
37. Yang Z., Yu L., Wang Z. Pca3 and tmprss2-erg gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. Chin. J. Cancer Res. 2016;28:65–71.
38. Salami S.S., Schmidt F., Laxman B., Regan M.M., Rickman D.S., Scherr D., Bueti G., Siddiqui J., Tomlins S.A., Wei J.T., et al. Combining urinary detection of tmprss2: Erg and pca3 with serum psa to predict diagnosis of prostate cancer. Urol. Oncol. 2013;31:566–571. doi: 10.1016/j.urolonc.2011.04.001.
39. Tomlins S.A., Aubin S.M., Siddiqui J., Lonigro R.J., Sefton-Miller L., Miick S., Williamsen S., Hodge P., Meinke J., Blase A., et al. Urine tmprss2: Erg fusion transcript stratifies prostate cancer risk in men with elevated serum psa. Sci. Transl. Med. 2011;3:94ra72. doi: 10.1126/scitranslmed.3001970.
40. Demichelis F., Fall K., Perner S., Andren O., Schmidt F., Setlur S.R., Hoshida Y., Mosquera J.M., Pawitan Y., Lee C., et al. Tmprss2: Erg gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. Oncogene. 2007;26:4596–4599. doi: 10.1038/sj.onc.1210237.
41. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Feng Z., Parnes H.L., Coltman C.A., Jr. Assessing prostate cancer risk: Results from the prostate cancer prevention trial. J. Natl. Cancer Inst. 2006;98:529–534. doi: 10.1093/jnci/djj131.
42. Sanda M.G., Feng Z., Howard D.H., Tomlins S.A., Sokoll L.J., Chan D.W., Regan M.M., Groskopf J., Chipman J., Patil D.H., et al. Association between combined tmprss2: Erg and pca3 rna urinary testing and detection of aggressive prostate cancer. JAMA Oncol. 2017;3:1085–1093. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0177.
43. Tomlins S.A., Day J.R., Lonigro R.J., Hovelson D.H., Siddiqui J., Kunju L.P., Dunn R.L., Meyer S., Hodge P., Groskopf J., et al. Urine tmprss2: Erg plus pca3 for individualized prostate cancer risk assessment. Eur. Urol. 2016;70:45–53. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.039.
44. McLeod D.G., Petrovics G. Re: Association between combined tmprss2: Erg and pca3 rna urinary testing and detection of aggressive prostate cancer. Eur. Urol. 2018;73:301–302. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.035.
45. 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.
46. 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 mutiple tumour tissue microarray technique. Histopathology 2007;50(4):472–83
47. 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.
48. Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S, Fisher G, Ambroisine L, Foster CS,. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: Analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study. Br J Cancer 2009;100:888–93.
49. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R,. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. Nat Med 2004;10:33–9.
50. Li R, Wheeler T, Dai H, Frolov A, Thompson T, Ayala G. High level of androgen receptor is associated with aggressive clinicopathologic features and decreased biochemical recurrence-free survival in prostate: Cancer patients treated with radical prostatectomy. Am J Surg Pathol 2004;28:928–34.
51. Donovan MJ, Osman I, Khan FM, Vengrenyuk Y, Capodieci P, Koscuiszka M,. Androgen receptor expression is associated with prostate cancer-specific survival in castrate patients with metastatic disease. BJU Int 2010;105:462–7.
52. Fuller KJ, Issels RD, Slosman DO, Guillet JG, Soussi T, Polla BS. Cancer and the heat shock response. Eur J Cancer 1994;30A:1884–91.
53. Lexander H, Palmberg C, Auer G, Hellstrom M, Franzen B, Jornvall H,. Proteomic analysis of protein expression in prostate cancer. Anal Quant Cytol Histol 2005;27:263–72.
54. Glaessgen A, Jonmarker S, Lindberg A, Nilsson B, Lewensohn R, Ekman P,. Heat shock proteins 27, 60 and 70 as prognostic markers of prostate cancer. APMIS2008;116:888–95.
55. Westerheide SD, Morimoto RI. Heat shock response modulators as therapeutic tools for diseases of protein conformation. J Biol Chem 2005;280:33097–100.

56. Leav I, Plescia J, Goel HL, Li J, Jiang Z, Cohen RJ,. Cytoprotective mitochondrial chaperone TRAP-1 as a novel molecular target in localized and metastatic prostate cancer. Am J Pathol 2010;176:393–401.
57. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med 2003;349:366–81.
58. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS,. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:11733–7.
59. Ahmed H. Promoter methylation in prostate cancer and its application for the early detection of prostate cancer using serum and urine samples. Biomark Cancer 2010;2:17–33.
60. Serpa Neto A, Tobias-Machado M, Wroclawski ML, Affonso Fonseca FL, Teixeira GK, Dal Moro Amarante R,. HER-2/neu expression in prostate adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. J Urol Epub 2010 Jul 19.
61. Shipitsin M., Small C., Choudhury S., Giladi E., Friedlander S., Nardone J., Hussain S., Hurley A. D., Ernst C., Huang Y. E., et al. Identification of proteomic biomarkers predicting prostate cancer aggressiveness and lethality despite biopsy-sampling error. Br. J. Cancer. 2014;111:1201–1212. doi: 10.1038/bjc.2014.396.
62. Blume-Jensen P., Berman D. M., Rimm D. L., Shipitsin M., Putzi M., Nifong T. P., Small C., Choudhury S., Capela T., Coupal L., et al. Biology of Human Tumors Development and clinical validation of an in situ biopsy-based multimarker assay for risk stratification in prostate cancer. Clin. Cancer Res. 2015;21:2591–2600. doi: 10.1158/1078–0432.CCR-14–2603.
63. Cuzick J., Swanson G. P., Fisher G., Brothman A. R., Berney D. M., Reid J. E., Mesher D., Speights V. O., Stankiewicz E., Foster C. S., et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: A retrospective study. Lancet Oncol. 2011;12:245–255. doi: 10.1016/S1470–2045(10)70295–3.
64. Cuzick J., Berney D. M., Fisher G., Mesher D., Møller H., Reid J. E., Perry M., Park J., Younus A., Gutin A., et al. Prognostic value of a cell cycle progression signature for prostate cancer death in a conservatively managed needle biopsy cohort. Br. J. Cancer. 2012;106:1095–1099. doi: 10.1038/bjc.2012.39.
65. Eggener S.E., Rumble R. B., Armstrong A. J., Morgan T. M., Crispino T., Cornford P., van der Kwast T., Grignon D. J., Rai A. J., Agarwal N., et al. Molecular Biomarkers in Localized Prostate Cancer: ASCO Guideline. J. Clin. Oncol. 2020;13:1474–1494. doi: 10.1200/JCO.19.02768.
66. Cuzick J., Swanson G. P., Fisher G., Brothman A. R., Berney D. M., Reid J. E., Mesher D., Speights V. O., Stankiewicz E., Foster C. S., et al. Prognostic value of an RNA expression signature derived from cell cycle proliferation genes in patients with prostate cancer: A retrospective study. Lancet Oncol. 2011;12:245–255. doi: 10.1016/S1470–2045(10)70295–3.
67. Cooperberg M.R., Simko J. P., Cowan J. E., Reid J. E., Djalilvand A., Bhatnagar S., Gutin A., Lanchbury J. S., Swanson G. P., Stone S., et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. J. Clin. Oncol. 2013;31:1428–1434. doi: 10.1200/JCO.2012.46.4396.
68. Freedland S.J., Gerber L., Reid J., Welbourn W., Tikishvili E., Park J., Younus A., Gutin A., Sangale Z., Lanchbury J. S., et al. Prognostic utility of cell cycle progression score in men with prostate cancer after primary external beam radiation therapy. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2013;86:848–853. doi: 10.1016/j.ijrobp.2013.04.043.
69. Advice N. NICE Advice — Prolaris gene expression assay for assessing long-term risk of prostate cancer progression: © NICE (2016) Prolaris gene expression assay for assessing long-term risk of prostate cancer progression. BJU Int. 2018;122:173–180. doi: 10.1111/bju.14452.
70. López I.H., Parada D., Gallardo P., Gascón M., Besora A., Peña K., Riu F., Arquez Pianetta M., Abuchaibe O., Torres Royò L., et al. Prognostic correlation of cell cycle progression score and Ki-67 as a predictor of aggressiveness, biochemical failure, and mortality in men with high-risk prostate cancer treated with external beam radiation therapy. Reports Pract. Oncol. Radiother. 2017;22:251–257. doi: 10.1016/j.rpor.2017.02.003.
71. Van Den Eeden S. K., Lu R., Zhang N., Quesenberry C. P., Jr., Shan J., Han J. S., Tsiatis A. C., Leimpeter A. D., Lawrence H. J., Febbo P. G., et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score as a predictor of metastases and prostate cancer death in surgically treated men with clinically localized disease. Eur. Urol. 2018;73:129–138. doi: 10.1016/j.eururo.2017.09.013.
72. Cullen J., Rosner I. L., Brand T. C., Zhang N., Tsiatis A. C., Moncur J., Ali A., Chen Y., Knezevic D., Maddala T., et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. Eur. Urol. 2015;68:123–131. doi: 10.1016/j.eururo.2014.11.030.
73. Karnes R.J., Bergstralh E. J., Davicioni E., Ghadessi M., Buerki C., Mitra A. P., Crisan A., Erho N., Vergara I. A., Lam L. L., et al. Validation of a genomic classifier that predicts metastasis following radical prostatectomy in an at risk patient population. J. Urol. 2013;190:2047–2053. doi: 10.1016/j.juro.2013.06.017.
74. Den R.B., Yousefi K., Trabulsi E. J., Abdollah F., Choeurng V., Feng F. Y., Dicker A. P., Lallas C. D., Gomella L. G., Davicioni E., et al. Genomic classifier identifies men with adverse pathology after radical prostatectomy who benefit from adjuvant radiation therapy. J. Clin. Oncol. 2015;33:944–951. doi: 10.1200/JCO.2014.59.0026.

75. Erho N., Crisan A., Vergara I.A., Mitra A.P., Ghadessi M., Buerki C., Bergstralh E.J., Kollmeyer T., Fink S., Haddad Z., et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. PLoS ONE. 2013;8: e66855. doi: 10.1371/journal.pone.0066855.
76. Klein E.A., Haddad Z., Yousefi K., Lam L.L., Wang Q., Choeurng V., Palmer-Aronsten B., Buerki C., Davicioni E., Li J., et al. Decipher genomic classifier measured on prostate biopsy predicts metastasis risk. Urology. 2016;90:148–152. doi: 10.1016/j.urology.2016.01.012.
77. Gore J.L., du Plessis M., Santiago-Jiménez M., Yousefi K., Thompson D.J.S., Karsh L., Lane B.R., Franks M., Chen D.Y.T., Bandyk M., et al. Decipher test impacts decision making among patients considering adjuvant and salvage treatment after radical prostatectomy: Interim results from the Multicenter Prospective PRO-IMPACT study. Cancer. 2017;123:2850–2859. doi: 10.1002/cncr.30665.
78. Marascio J., Spratt D.E., Zhang J., Trabulsi E.J., Le T., Sedzorme W.S., Beeler W.H., Davicioni E., Dabbas B., Lin D.W., et al. Prospective study to define the clinical utility and benefit of Decipher testing in men following prostatectomy. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2019 doi: 10.1038/s41391–019–0185–7.
79. 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.
80. 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.

I.E. Sedakov[1,2], N.G. Semikoz[1,2], A.V. Motriy[1,2], A.A. Anischenko[1,2], O.N. Maslova[1,2], A.V. Basheev[1,2], M.O. Motriy[1], O.V. Kolyicheva[1,2]

Molecular-genetic markers in the prediction and treatment of prostate cancer

1. G.V. Bondar Republican Cancer Center

2. State Educational Institution of Higher Professional Education “M. Gorky Donetsk National Medical University”

Prostate cancer (PCa) is the most common cancer in men and the leading cause of cancer death. The early detection of prostate cancer is largely determined by a widely used prostate specific antigen (PSA) blood test, and a biopsy is done for definitive diagnosis. Prostate cancer is asymptomatic at an early stage of the disease, has various clinical and pathological features and progression features, and is characterized by a large subgroup of a sluggish type of cancer. Therefore, it is very important to develop an individualized approach for early detection, disease stratification and predictive response to treatment. Significant progress has been made in the discovery of biomarkers for prostate cancer, mainly due to advances in genomic technology and tumor tissue. The development of these assays has opened up new possibilities for improving prostate cancer diagnosis, prognosis and treatment decisions. While opening up exciting possibilities, these developments also pose unique challenges in terms of the selection and incorporation of these assays in therapies for patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer, molecular genetic biomarkers, gene panels, genetic testing