

Нові імуногістохімічні маркери раку передміхурової залози в прогнозуванні виникнення біохімічного рецидиву після радикальної простатектомії

В.М. Григоренко¹, А.М. Романенко¹, С.В. Базалицька¹, С.М. Межерицький², Р.О. Данилець¹, М.В. Вікарчук¹, Н.О. Сайдакова¹

¹ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

²Херсонський обласний онкологічний диспансер

У статті представлено вивчення клінічного значення нових молекулярних маркерів ERG, p27, Ki-67 в прогнозуванні перебігу локалізованого раку передміхурової залози на основі даних 44 хворих, які перенесли радикальну простатектомію. Не виявлено залежності позитивної експресії маркера ERG та низького рівня p27 від частоти виникнення біохімічного рецидиву. Виражена позитивна реакція p27 може свідчити про сприятливий прогноз перебігу захворювання. Експресія маркера Ki-67, поряд із рівнем ПСА та ступенем диференціації пухлини за шкалою Гліссона, є достовірним незалежним прогностичним фактором рецидиву раку передміхурової залози.

Ключові слова: рак передміхурової залози, радикальна простатектомія, рецидив, імуногістохімічні маркери.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – одне із найбільш поширених злоякісних новоутворень у чоловіків після 50 років. У більшості країн Європи та Північної Америки РПЗ посідає друге, а в США – перше місце в структурі онкологічних захворювань серед чоловіків. Темпи приросту захворюваності на РПЗ одні з найвищих серед усіх злоякісних новоутворень [1]. Значна поширеність РПЗ спостерігається і в Україні. Патологія посідає четверте місце серед усіх онкозахворювань чоловіків і третє в структурі смертності населення України старших за 60 років [2].

Значне збільшення захворюваності відзначено за останні два десятиліття. Значною мірою це пов'язано з покращанням ранньої діагностики захворювання, в першу чергу, завдяки широкому впровадженню в практику визначення сироваткового простатичного специфічного антигену (ПСА) і трансректальної мультифокальної біопсії. Зокрема, в Україні І–ІІ стадії захворювання в 2002 р. діагностовано у 39,9% уперше виявлених випадків РПЗ, а вже в 2012 р. – у 43,9% [2].

Одним із найбільш ефективних методів лікування хворих на локалізований та місцево-поширений РПЗ є радикальна простатектомія (РПЕ). За даними світової літератури, від 29% до 59% випадків локалізованого РПЗ мають екстрапростатичне поширення при патоморфологічному дослідженні операційного матеріалу, тому хворі не завжди можуть бути вилікувані за допомогою лише хірургічного лікування [3].

Труднощі точного встановлення стадії РПЗ пов'язані з недостатньою чутливістю стандартних методів доопераційного обстеження, що призводить до недооцінки поширення захворювання майже в половині випадків [4]. З іншого боку, у 15–40% хворих на локалізований РПЗ захворювання прогресує через досі невідомі причини [5]. Загалом,

рецидив захворювання після РПЕ виникає в 27–53% випадків [6–8].

Зважаючи на недостатньо задовільні результати РПЕ, для певної категорії хворих слід застосовувати ад'ювантну гормональну та променевою терапію, раннє проведення якої дозволяє значно покращувати результати лікування [9, 10]. Тому, залишається актуальним питання виявлення груп хворих з високим ризиком розвитку рецидиву після радикального лікування, які потребують мультимодальної терапії, критерії ідентифікації яких не вироблені до даного часу.

Перспективним напрямком в прогнозуванні перебігу РПЗ є вивчення сироваткових та тканинних молекулярно-біологічних маркерів, що дозволяє отримати об'єктивну інформацію про стан процесів проліферації, апоптозу, неопластичності. Молекулярно-біологічні маркери відображають стан стромально-епітеліальних взаємовідносин в пухлині, механізм розвитку гормонорезистентності та андрогеннезалежного шляху прогресування захворювання. Це дозволяє використовувати молекулярно-біологічні маркери при виборі адекватного методу лікування.

На даний час найбільш важливим маркером в діагностиці та прогнозуванні перебігу РПЗ є ПСА. У разі розвитку неопластичних процесів в тканині передміхурової залози, відбувається збільшення концентрації ПСА в сироватці крові за рахунок проникнення його через зруйновану пухлинною базальною мембраною в позаклітинний простір і судинну мережу. Це призводить до того, що рівень ПСА в сироватці корелює з частотою виявлення РПЗ [11], а при встановленому діагнозі раку – відображає поширеність процесу та відповідь на лікування.

На відміну від сироваткових маркерів, які є важливим інструментом діагностики, моніторингу ефективності лікування та раннього виявлення рецидивів захворювання, клітинні маркери, визначаються в пухлинній тканині. Більшість з них характеризують певні біологічні особливості пухлини, специфіку її «поведінки» та регуляції, наприклад, гормональну чутливість або схильність до інвазії і метастазування. Для деяких молекулярних маркерів конкретна біологічна функція поки не встановлена. Їхня основна роль полягає в тому, що, характеризуючи біологічні особливості пухлини, вони можуть допомогти в прогнозуванні перебігу захворювання та індивідуалізації підходів до лікування.

При аналізі світової літератури з проблематики вивчення нових імуногістохімічних маркерів прогнозу перебігу РПЗ, були відібрані маркери Ki-67, p27 та ERG, як перспективні у дослідженні прогнозування перебігу даного захворювання після радикального хірургічного лікування.

Вихідні дані пацієнтів за віком, доопераційним рівнем ПСА та ступенем диференціації пухлини за Гліссоном

Показник	Групи		р
	Досліджувана (n=16)	Контролю (n=28)	
Вік	65,4±1,97 (46-74)	64,5±1,26 (51-74)	0,67
Доопераційний ПСА	16,7±1,14 (11,3-24,5)	14,8±0,97(8,0-28,2)	0,20
Ступінь Гліссона (біопсійний матеріал)			
2-6	12	24	0,87
7-9	4	4	0,28

Найбільш відомим серед тканинних маркерів є Ki-67. Він використовується в якості універсального маркера проліферації при оцінці росту злоякісних пухлин, у тому числі РПЗ [11]. Експресія Ki-67 є незалежним показником прогнозу рецидиву і виживаності у хворих на РПЗ [11,12]. Існує пряма корелятивна залежність між кількістю пухлинних клітин, що експресують Ki-67, і стадією РПЗ, ступенем диференціації пухлини за Гліссоном, розміром пухлини, наявністю простатичної інтраепітеліальної неоплазії (PIN) та рівнем загального ПСА [11–15].

Наступний досліджуваний маркер p27 належить до білків сімейства Кір (Kip1), є пухлинним супресором та інгібрує всі типи циклінозалежної кінрази, перешкоджаючи вступу клітини в чергову фазу циклу поділу. Мутації генів, що кодують p27, зустрічаються у хворих на рак досить часто та пов'язані з несприятливим прогнозом захворювання. Зниження експресії p27 є несприятливою прогностичною ознакою та корелює з тривалістю безрецидивного перебігу, виживаністю, ступенем локальної інвазії, ураженням регіонарних лімфовузлів [14, 16, 17].

Один із перспективних маркерів із сімейства генів ETS (специфічні еритробласт-трансформівні), що використовують у прогнозуванні злоякісних новоутворень є ERG (ETS-related gene). Маркер відповідає за регуляцію ембріонального розвитку, клітинну проліферацію, диференціювання, ангіогенез, запалення і апоптоз [18, 19]. Перспективним підходом до визначення ступеня злоякісності вважається вивчення специфічної генетичної мутації при РПЗ – продукту злиття генів TMPRSS2:ERG [20]. Виявлення даного маркера корелює з більш агресивною формою раку, високим ступенем прогресії пухлини і високими показниками смертності [21, 22]. Злиття TMPRSS2:ERG було виявлено в 49,2% випадків з 118 вивчених первинних пухлин і в 41,2 % при утворенні гормоннезалежних метастазів у лімфатичних вуз-

лах [23]. Також TMPRSS2:ERG можна визначати в сечі, специфічність виявлення при цьому становить більше ніж 90% і в 94% випадків дозволяє досягти позитивних результатів при виявленні РПЗ [24].

Мета дослідження: вивчити клінічне значення нових молекулярних маркерів ERG, p27, Ki-67 в прогнозуванні перебігу локалізованого РПЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі ДУ «Інститут урології НАМН України» та онкоурологічного відділення Херсонського обласного онкологічного диспансеру проведено ретроспективне дослідження імуногістохімічних маркерів ERG, p27 та Ki-67. Із 208 хворих, яким з 2002 по 2011 р. було виконано РПЕ, відібрано 44 хворих на локалізований РПЗ (T2N0M0), які не отримували неоад'ювантної гормональної терапії.

Усім хворим проведено загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію передміхурової залози з морфологічною верифікацією, визначення рівня ПСА, виконано УЗД, МРТ або КТ органів малого таза, додаткові обстеження за показаннями. Після оперативного втручання проводилось патоморфологічне дослідження видаленого препарату з визначенням ступеня диференціації пухлини за Гліссоном.

Кожні 3 міс після операції здійснювали контроль рівня сироваткового ПСА. Наявність біохімічного рецидиву визначали як підвищення рівня загального ПСА до 0,2 нг/мл і вище. У досліджувану групу включено 16 хворих з біохімічно підтвердженим рецидивом РПЗ, яким призначали ад'ювантну гормональну та/або променева терапія. У групу контролю ввійшли 28 хворих без ознак рецидиву захворювання. За віком, стадією захворювання (pTNM), рівнем ПСА, ступенем диференціації пухлини за Гліссоном групи були подібними (табл. 1).

Період спостереження за хворими склав 42,7±4,0 (24–60) міс. У середньому рецидив захворювання виникав

Таблиця 2

Залежність наявності біохімічного рецидиву від маркерів прогнозу перебігу РПЗ

Показник		Групи				р
		Досліджувана (n=16)		Контролю (n=28)		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
ПСА	<15	8	50,0	17	60,7	0,013
	>15	8	50,0	11	39,3	0,97
Шкала Гліссона	≤6	7	43,8	22	78,6	0,003
	≥7	9	56,2	6	21,4	0,50
ERG	+	7	48,8	13	46,4	0,65
	-	9	51,2	15	53,6	0,15
Ki-67		11,46±1,57	-	8,36±0,73	-	0,22
p27	0	4	25,0	6	21,4	0,021
	+	5	31,3	8	28,6	0,92
	++	5	31,3	8	28,6	0,19
	+++	2	12,5	6	21,4	0,28

через 8,3±2,4 (3–24) міс. Прогностично несприятливими вважали рівень ПСА вищий за 15 нг/мл, ступінь диференціації пухлини за Гліссоном вищий за 7 балів, позитивна експресія ERG, відсутня або низька експресія p27 та високі титри Ki-67.

Усім хворим проводили імуногістохімічне дослідження операційного матеріалу на визначення рівня експресії маркерів ERG, p27 та Ki-67. Зрізи поміщали на адгезивні скельця Super Frost Plus (фірма Menzel, Німеччина). Відновлення антигенності виконували на апараті DAKOPT Module у буфері TRSHighpH (DAKO, Данія), тривалість відновлення за температури 97°C протягом 20 хв. Після цього на автостейнері DAKO Autostainer Plus виконували забарвлення. Використовували наступні первинні антитіла: до білка ERG – моноклональні кролячі клони EP111 фірми DAKO (Данія), до білка p27^{Kip1} – моноклональні мишачі клони DCS-72.F6 фірми Diagnostic Biosystems (США), до білка Ki-67 – моноклональні мишачі клони MIB-1 фірми DAKO. В якості ефект-системи використовували систему DAKO FLEX+ фірми DAKO (Данія). Забарвлені зрізи вміщували у покривне середовище фірми Kaltek (Італія).

Дослідження препаратів виконували за допомогою мікроскопу Olympus CX31, фотографування – за допомогою цифрової камери Olympus DP-50. Універсальної оцінки імунозабарвлення для ERG та p27 не існує і в дослідженні застосовували якісну оцінку реакції. Морфометричний підрахунок індексу позитивності на Ki-67 проводили на мікрофотографіях пухлини за допомогою програми Olympus DP Soft і визначали залежно від кількості пухлинних клітин, які продукують даний маркер.

Статистичний аналіз проводили з використанням програми SPSS, версії 13.0 для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Відмінності вважали достовірними при p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

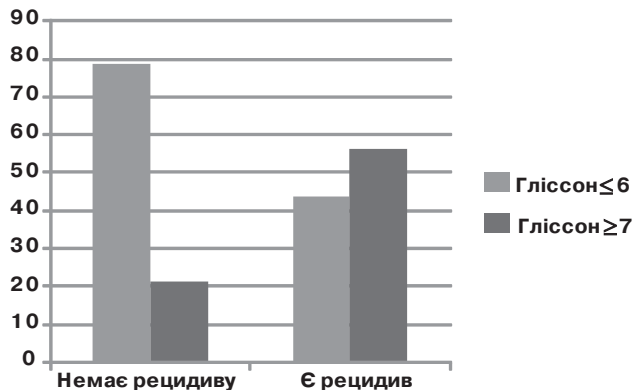
При патоморфологічному дослідженні ступінь диференціації за шкалою Гліссона коливався в межах 6–9, в тому числі 6 – у 29 (65,9%), 7 – у 9 (20,5%), 8 – у 4 (9,1%), 9 – у 2 (4,5%) хворих. При аналізі отриманих даних відзначена чітка залежність прогресії РПЗ від ступеня диференціації пухлини за шкалою Гліссона. 9 з 16 (56,2%) хворих з досліджуваної групи та лише 6 з 28 (21,4%) із групи контролю мали ступінь диференціації за шкалою Гліссона ≥7 (мал. 1).

Також виявлено, що у хворих з біохімічним рецидивом рівень ПСА вище 15 нг/мл зустрічався з більшою частотою, ніж у групі без рецидиву: 8 (50,0%) хворих проти 11 (39,3%) (мал. 2).

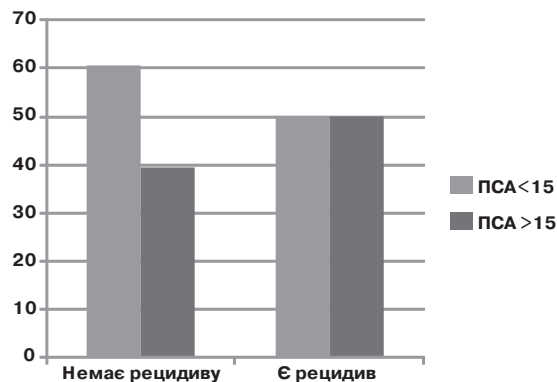
Позитивна експресія маркера ERG була виявлена у 20 пацієнтів і зустрічалась з однаковою частотою в обох групах: 7 (48,8%) хворих в досліджуваній групі та 13 (46,4%) – у групі контролю (мал. 3).

Низька експресія p27 характеризується гіршим прогнозом перебігу РПЗ. В отриманих даних відзначено відсутність експресії p27 у 4 (25,0%) хворих з біохімічним рецидивом та в 6 (21,4%) без рецидиву. Схожі результати отримано при порівнянні хворих зі слабо та помірно позитивною реакцією (в обох випадках 5 (31,3%) проти 8 (28,6%)). Лише за потенційно сприятливого прогнозу, при сильно позитивній експресії p27+++ отримано очікуваний результат. Висока експресія p27+++ зустрічалась в 3 рази рідше у хворих досліджуваної групи, ніж у хворих групи контролю: 2 (12,5%) хворих проти 6 (21,4%) (мал. 4).

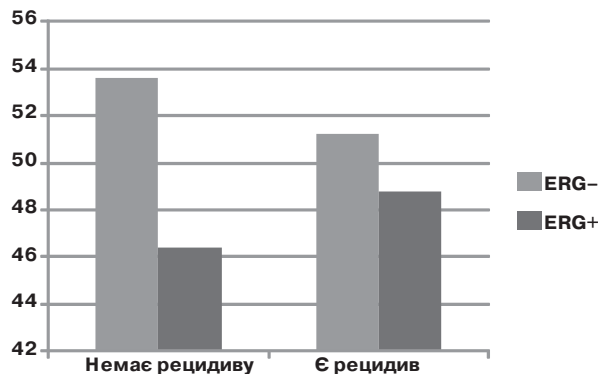
Отже, в дослідженні не виявлено достовірного впливу позитивної експресії маркера ERG та відсутньої або низької експресії p27 на прогноз перебігу РПЗ. Ураховуючи



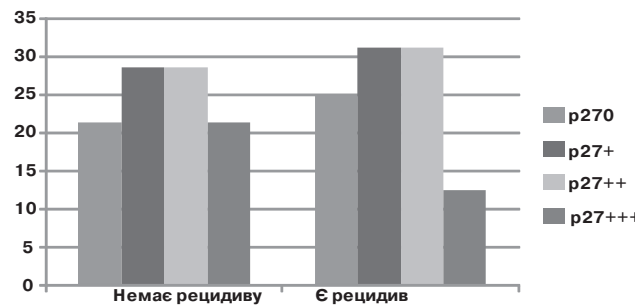
Мал. 1. Залежність виникнення біохімічного рецидиву від ступеня за шкалою Гліссона



Мал. 2. Залежність виникнення біохімічного рецидиву від рівня ПСА



Мал. 3. Залежність виникнення біохімічного рецидиву від експресії ERG



Мал. 4. Залежність виникнення біохімічного рецидиву від рівня експресії p27

безперечне значення наведених вище маркерів в канцерогенезі необхідне подальше вивчення їх значення в прогнозуванні РПЗ. Відзначається тенденція щодо вищої частоти сильно позитивної реакції p27+++ у хворих без рецидиву захворювання, що може свідчити про сприятливий прогноз перебігу захворювання при високій експресії даного маркера.

Висока експресія маркера Ki-67 характеризується поганим прогнозом перебігу РПЗ. Особливо несприятливим для перебігу злоякісних новоутворень вважається рівень Ki-67 вище 20% [25, 26]. У хворих, що мали біохімічний рецидив, рівень експресії Ki-67 коливався в межах 2,40–27,12, в середньому $11,46 \pm 1,57$, в групі без рецидиву даний показник склав 4,17–17,83, в середньому $8,36 \pm 0,73$. Тобто у пацієнтів з біохімічним рецидивом високі цифри Ki-67 спостерігались частіше. Експресія Ki-67 вище 20% виявлена лише в 1 випадку, у даного хворого констатовано рецидив захворювання. Результати дослідження представлені в табл. 2.

Новые иммуногистохимические маркеры рака предстательной железы в прогнозировании возникновения биохимического рецидива после радикальной простатэктомии
В.М. Григоренко, А.М. Романенко, С.В. Базалицкая, С.М. Межерицкий, Р.А. Данилец, М.В. Викарчук, Н.А. Сайдакова

В статье представлены исследования клинического значения новых молекулярных маркеров ERG, p27, Ki-67 в прогнозировании течения локализованного рака предстательной железы на основе данных 44 больных, перенесших радикальную простатэктомию. Не выявлено зависимости положительной экспрессии маркера ERG и низкого уровня p27 от частоты биохимического рецидива. Выраженная положительная реакция p27 может свидетельствовать о благоприятном прогнозе течения заболевания. Экспрессия маркера Ki-67, наряду с уровнем ПСА и степенью дифференцировки опухоли по шкале Глиссона, является достоверным независимым прогностическим фактором рецидива рака предстательной железы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, рецидив, иммуногистохимические маркеры.

Проблема виникнення рецидиву після радикального хірургічного лікування локалізованого РПЗ, потребує детального вивчення нових критеріїв прогнозу перебігу даного захворювання. Перспективним напрямком у прогнозуванні перебігу РПЗ після РПЕ є вивчення нових тканинних маркерів. Не виявлено залежності позитивної експресії маркера ERG та низького рівня p27 від частоти виникнення біохімічного рецидиву. Їх використання як високоспецифічних маркерів прогнозу РПЗ є сумнівним, але зважаючи на доведену роль даних маркерів в канцерогенезі та дані досліджень, описаних в світовій літературі, вони потребують подальшого, детальнішого дослідження. Виражена позитивна реакція p27 може свідчити про сприятливий прогноз перебігу захворювання. Експресія маркера Ki-67, поряд із рівнем ПСА та ступенем диференціації пухлини за шкалою Гліссона, є достовірним незалежним прогностичним фактором рецидиву РПЗ.

New immunohistochemical markers of prostate cancer in prognosis of biochemical recurrence after radical prostatectomy
V.M. Grygorenko, A.M. Romanenko, S.V. Bazalitska, S.M. Mezheritskiy, R.O. Danilets, M.V. Vikarchuk, N.O. Saydakova

The article presents studies of clinical relevance of new molecular markers ERG, p27, Ki-67 in prognosis of localized prostate cancer disease state on the basis of data, received from 44 patients who went through radical prostatectomy. There were no correspondence of positive expression of ERG marker and low level of p27 with biochemical recurrence rate of occurrence. Distinct response of p27 can testify about favorable prognosis of disease state. Expression of Ki-67 marker, along with PSA level and degree of tumor differentiation according to Gleason score, is the most veridical and substantive prognostic factor of prostate cancer recurrence.

Key words: prostate cancer, radical prostatectomy, recurrence, immunohistochemical markers.

Сведения об авторах

Григоренко Вячеслав Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Ю. Коцюбинского, 9а. E-mail: sexology@sexology.kiev.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferlay J., Autier P., Boniol M. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2010 // *Ann. Oncol.* – 2011. – 18. – 581–92.
2. Рак в Україні, бюлетень національного канцер-реєстру України – К., 2013.
3. Велиев Е.И., Петров С.Б. Рак предстательной железы: диагностика и результаты хирургического лечения локализованных и местнораспространенных форм // *Русский медицинский журнал.* – 2001. – Т. 9, № 13–14. – С. 564–567.
4. Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L. et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer // *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152, № 4. – P. 1850–1857.
5. Babaian R.J., Troncoso P., Bhadkamkar V.A., Johnston D.A. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy // *Cancer.* – 2001. – Vol. 91, № 8. – P. 1414–1422.
6. Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC, Wasson JH, Barry MJ, Wennberg JE. Follow-up prostatecancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88 (3–4):166–73.
7. Fowler FJ Jr, Barry MJ, Lu-Yao GL, Roman A, Wasson JH, Wennberg JE. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. *The National Medicare Experience: 1988–1990* (updated June 1993). *Urology* 1993; 42 (6): 622–9.
8. Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Carter HB, Pound CR, Clemen JQ, Epstein JI, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases. *Urology* 1994; 43 (5): 649–59.
9. Gibbons R.P., Cole B.C., Richardson G. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: Results and complications // *J. Urol.* – 1986. – Vol. 135, № 1. – P. 65–68.
10. Leibovich B.C., Engen D.E., Patterson D.E. et al. Benefit of adjuvant radiation therapy for localized prostate cancer with a positive surgical margin // *J. Urol.* – 2000. – Vol. 163, № 4. – P. 1178–1182.
11. Cunha G.R., Chung L.W., Shannon J.M. et al. Hormone induced morphogenesis and growth: Role of mesenchymal-epithelial interactions // *Recent Prog. Horm. Res.* – 1983. – Vol. 39. – P. 559–595.
12. Шацева Т.А., Мухина М.С. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации: Его структура и функции // *Вопр. онкол.* – 2004. – Т. 50. – № 2. – С. 157–164.
13. Revelos K., Petraki C., Gregorakis A., Scorilas A. p27 (kip1) and ki-67 (MIB1) immunohistochemical expression in radical prostatectomy specimens of patients with clinically localized prostate cancer // *J. In Vivo.* – 2005. – Vol. 19. – P. 911–920.
14. Григоренко В.М., Сакало В.С., Емельянова А.А., Романенко А.М. // Інтермітивна андрогенна блокада та імуногістохімічні фактори прогнозу раку передміхурової залози // *Здоров'я чоловіка.* – 2009. – № 2. – С. 146–149.
15. 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.* – Vol. 8, N 6. – P. 1401–1407.
16. Shaffer D.R., Viale A., Ishiwata R., Leversha M., Olgac S., Manova K., Satagopan 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.
17. Reddy ES, Rao VN, Papas TS (September 1987). «The erg gene: a human gene related to the ets oncogene». *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 84 (17): 6131–5.
18. Rao VN, Papas TS, Reddy ES (1987). «Erg, a human ets-related gene on chromosome 21: alternative splicing, polyadenylation, and translation». *Science* 237 (4815): 635–9.
19. New targets for molecular diagnosis of prostate cancer: beyond the era of psa / Salagierski M., Robert G., Sosnowski M., Schalken J.A. // *Central Europ J Urol.* – 2009. – 62 (3) – P. 145–149.
20. TMPRSS2: ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort / Demichelis F, Fall K, Perner S, Andrén O, Schmidt F, Setlur SR, Hoshida Y, Mosquera JM, Pawitan Y, Lee C, Adami HO, Mucci LA, Kantoff PW, Andersson SO, Chinnaiyan AM, Johansson JE, Rubin MA // *Oncogene.* – 2007. – 26. – P. 4596–4599.
21. TMPRSS2-ERG fusion heterogeneity in multifocal prostate cancer: clinical and biologic implications / Barry M, Perner S, Demichelis F, Rubin MA. // *Urology.* – 2007. – 70. – P. 630–633.
22. TMPRSS2:ERG fusion-associated deletions provide insight into the heterogeneity of prostate cancer / Perner S., Demichelis F., Beroukhim R., Schmidt F.H., Mosquera J.-M., Setlur S., Tchinda J., Tomlins S.A., Hofer M.D., Pienta K.G., Kuefer R., Vessella R., Xiao-Wei Sun, Meyerson M., Lee C., Sellers W.R., Chinnaiyan A.M., and Rubin M.A. // *Cancer Res.* – 2006. – 66 (17). – P. 8337–8341.
23. Detection of TMPRSS2-ERG fusion transcripts and prostate cancer antigen 3 in urinary sediments may improve diagnosis of prostate cancer / Hessels D, Smit FP, Verhaegh GW, Witjes JA, Cornel EB, Schalken JA. // *Clin Cancer Res.* – 2007. – 13. – P. 5103–5108.
24. Objective quantification of the Ki67 proliferative index in neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system: a comparison of digital image analysis with manual methods. // Tang LH, Gonen M, Hedvat C, Modlin IM, Klimstra DS. // *Am J Surg Pathol.* – 2012 Dec; 36 (12): 1761–70.
25. Ki-67 Is an Independent Predictor of Bladder Cancer Outcome in Patients Treated with Radical Cystectomy for Organ-Confined Disease. // Vitaly Margulis, Shahrokh F. Shariat, Raheela Ashfaq, Arthur I. Sagalowsky, Yair Lotan. // *Clinical cancer research.* 2006 Jun; 551–6.

Статья поступила в редакцию 17.06.2014

Вельмишановні колеги!

Маємо честь запросити Вас взяти участь у роботі міжрегіональної науково-практичної конференції

«АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ УРОЛОГІЇ, ОНКОУРОЛОГІЇ, СЕКСОПАТОЛОГІЇ ТА АНДРОЛОГІЇ»,

яка відбудеться 16–17 жовтня 2014 року у м. Яремче

Установи-організатори проведення заходу:

Івано-Франківський національний медичний університет,

ДОЗ Івано-Франківської ОДА

за підтримки: ДУ «Інститут урології НАМН України»,

Українського інституту сексології та андрології,

Асоціації урологів України, Асоціації онкоурологів України, Асоціації сексологів і андрологів України

Місце проведення заходу:

м. Яремче, відпочинково-рекреаційний комплекс "Арніка" Івано-Франківського національного медичного університету

Реєстрація учасників конференції:

16 жовтня 2014 року – 8.00–12.00 год

Форми участі у конференції:

- виступ із доповіддю;
- стендова доповідь;
- публікація статті або тез доповіді;
- участь без доповіді.

Робочі мови конференції: українська, російська, англійська.

Науково-практична конференція внесена до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2014 році» (розділ «Науково-практичні конференції»), затвердженого МОЗ України та НАМН України.

Учасники отримують сертифікат, зразки та інформаційні матеріали виставки.

За матеріалами конференції буде опубліковано збірник тез, статей і доповідей.

Більш детальна інформація на сайті: Ukraine.UroWeb.ru