

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БЕЛКОВ ГЕНОВ-СЛИЯНИЯ ПРИ РАКЕ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

© Н.В. Безгодова^{1,2}, С.В. Вторушин¹, Н.В. Крахмаль¹,
И.Л. Пурлик^{1,2}, В.Р. Латыпов¹

ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
Томск, Россия (1)

ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия (2)

Актуальность. При изучении рака предстательной железы особое значение придают детальному исследованию специфических молекулярных паттернов, отражающих биологический потенциал опухоли. Наибольший интерес представляет анализ в опухоли протеинов химерных генов. **Цель.** Анализ показателей экспрессии белков ERG и PBOV1 в опухолевых клетках и сопоставление их с параметрами прогноза заболевания у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ). **Материал и методы.** Ретроспективно изучен операционный материал, полученный от 85 пациентов (II-III стадии заболевания, T₁₋₃N₁₋₂M₀) с карциномой предстательной железы после проведенной радикальной простатэктомии. Специфического предоперационного лечения пациентам не проводилось. Гистологическое исследование было проведено стандартным методом, иммуногистохимическое – с использованием автоматического стейнера. Проводилась оценка морфологических характеристик опухоли, удаленных регионарных лимфатических узлов, семенных пузырьков. Изучалась зависимость гистологических и экспрессионных параметров опухоли с частотой возникновения отдаленных метастазов. **Результаты.** Зарегистрирована взаимосвязь показателей экспрессии изучаемых белков с таким вариантом опухолевой прогрессии как гематогенное метастазирование. Более высокий процент экспрессии маркеров ERG и PBOV1 в клетках карциномы предстательной железы связан с более низкой степенью дифференцировки опухоли и неблагоприятным вариантом течения заболевания. **Заключение.** Результаты проведенного исследования демонстрируют значимость белков ERG и PBOV1 в качестве дополнительных прогностических факторов у больных с раком предстательной железы, и, вероятно, могут быть использованы для оценки прогноза заболевания при выборе тактики ведения у данной категории пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы, протеины генов-слияния, гематогенное метастазирование, прогноз.

PROGNOSTIC VALUE OF GENE FUSION PROTEINS IN PROSTATIC CANCER

N.V. Bezgodova^{1,2}, S.V. Vtorushin¹, N.V. Krakhmal¹, I.L. Purlik^{1,2}, V.R. Latypov¹

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia (1)

Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia (2)

Background. Currently, in the study of prostate cancer, much attention is given to specific molecular patterns reflecting the biological potential of the tumor. Of most interest is analysis of the proteins of chimeric genes in a tumor. **Aim** of study is analysis of peculiarities of ERG and PBOV1 proteins expression in tumor cells and correlation of them with the prognostic parameters



of the disease in patients. **Materials and Methods.** The group of study consisted of 85 patients diagnosed with prostatic carcinoma (stage II-III of the disease, T₁₋₃N₁₋₂M₀), after radical prostatectomy. No specific preoperative treatment was given. Histological examination was conducted using a standard method, and immunohistochemical one – with use of an automatic stainer. Morphological characteristics of the tumor, of distant regional lymph nodes and of seminal vesicles were evaluated. Correlation between the histological and expression parameters of tumor and occurrence of distant metastases was studied. **Results.** Correlation was found between parameters of expression of the studied proteins with such variant of tumor progression as hematogenic metastasis. A higher percentage of expression of ERG and PBOV1 markers in cells of prostate carcinoma correlates with a lower degree of tumor differentiation and with a poor prognosis for the course of the disease. **Conclusion.** The results of the conducted research demonstrate significance of ERG and PBOV1 proteins as additional prognostic factors in patients with prostate carcinoma, and probably may be used for evaluation of prognosis of the disease in selection of the management tactics for the given category of patients.

Keywords: prostate cancer, gene fusion proteins, hematogenic metastases, prognosis.

Рак предстательной железы (РПЖ) – злокачественное новообразование, клинические проявления, патоморфологические варианты, а также возможные паттерны опухолевой прогрессии которого достаточно разнообразны. У пациентов с карциномой предстательной железы весьма вариабельны и показатели общей и безметастатической выживаемости. Данные обстоятельства показывают необходимость индивидуальной оценки потенциала опухоли, определяющего либо агрессивный характер роста, либо индолентное течение злокачественного процесса, что, в свою очередь, имеет решающее значение для принятия клинического решения относительно тактики лечения.

Изучение применяемых в практике и поиск новых перспективных патоморфологических и молекулярно-генетических прогностических маркеров опухолевой прогрессии при раке простаты представляется актуальным направлением в онкологии [1]. Известно, что карцинома предстательной железы в структуре онкологической смертности у мужчин остается на лидирующих позициях уже долгое время, занимая второе место по частоте причин смерти в США и Европе, и пятое место среди причин смерти от злокачественных новообразований во всем мире [2,3]. Так, в 2016 г. только в

США было зарегистрировано 26 120 случаев смерти от РПЖ [4]. Однако, такая распространенность верификации диагноза РПЖ вызывает определенную озабоченность, поскольку увеличение частоты заболеваемости данной патологией сопровождается и ростом числа ложноположительных случаев [5].

Морфологическое исследование ткани предстательной железы в настоящее время представляет собой основной метод диагностики карциномы данной локализации, при этом ключевое значение имеет гистологическая оценка ткани опухоли по шкале Глисона (Modified Gleason Grading System). Такое исследование позволяет определить сумму баллов, которая соответствует степени дифференцировки карциномы. Высокая сумма баллов по шкале Глисона указывает на более низкую степень дифференцировки новообразования, что, в свою очередь, определяет более злокачественный характер опухолевого процесса. Высокие значения оценки карциномы по шкале Глисона (>7 баллов), их связь с повышенным уровнем простат-специфического антигена, обнаружение признаков инвазии в капсулу и семенные пузырьки рассматриваются в качестве неблагоприятных маркеров в отношении прогноза заболевания и высокого риска опухолевой прогрессии при РПЖ [6,7].

Накопленный клинический опыт показывает, что не всегда гистологическое исследование образцов опухолевой ткани в полном объеме отражает степень дифференцировки новообразования. По этой причине в настоящее время при изучении особенностей РПЖ большое значение отводят исследованию специфических молекулярных показателей, отражающих биологическую природу опухоли. Белки химерных генов являются одной из групп таких молекулярно-биологических маркеров.

Анализ литературы показал, что при РПЖ среди генов слияния наиболее часто наблюдается перестройка аллелей с образованием химерного гена TMPRSS2-ERG. TMPRSS2 представляет собой андроген-регулируемую сериновую протеазу (тип II), которая располагается в клетке трансмембранно и характеризуется позитивной экспрессией в железистых структурах простаты. При карциноме данной локализации было выявлено слияние между генами семейства факторов транскрипции, в частности, ETV1 и ERG, и TMPRSS2. Известно, что в такой ситуации указанные транскрипционные факторы принимают участие в регуляции уровней экспрессии определенных генов, отвечающих за процессы дифференцировки и роста клеток [8]. При утрате у TMPRSS2 промотора аллели и в случаях его присоединении к одной из аллели ERG было зарегистрировано развитие признаков прогрессии карциномы. Следствием таких изменений является гиперэкспрессия представителей семейства ETS (семейство транскрипционных факторов) в злокачественно трансформированных клетках [9]. Показано наличие описанных изменений в 42% случаев при РПЖ и у 20% пациентов с простатической интраэпителиальной неоплазией (англ. – *prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN), но при этом такие изменения крайне редко можно обнаружить при гиперплазии простаты. Немногочисленные данные литературы свидетельствуют о возможной прогностической ценности TMPRSS2-ERG и их связи с более высоким риском возникновения ре-

цидивов и с большей частотой наступления летального исхода [10,11].

Другим геном является PBOV1 (*prostate and breast cancer over expressed 1*). Гиперэкспрессия PBOV1 была выявлена при злокачественных опухолях различных локализаций, в т.ч. при карциноме простаты [12]. T. Pan, et al. (2016) показали, что уровень экспрессии изучаемого гена может быть более высоким в злокачественно измененных клетках опухоли предстательной железы, а в нормальных эпителиальных клетках желез и в случаях доброкачественной гиперплазии простаты феномен повышенной экспрессии отсутствует. Известно также, что белок-кодирующий ген PBOV1 несет функцию онкогена, определяя тем самым способность ускорять процесс деления опухолевых клеток за счет механизма подавления клеточного цикла [13]. Важно отметить, что экспрессия исследуемого гена также может быть обусловлена влиянием андрогенов посредством механизмов, в которых ключевую роль играют транскрипционные ядерные белки, в частности, FOXA-1 и FOXA-2 [14]. Прогностическое значение роли опухолевого протеина PBOV1 при РПЖ и применение его в клинической практике с целью оценки течения и исхода заболевания до настоящего времени остается неясным.

В связи с этим, *цель* исследования – анализ показателей экспрессии белков ERG и PBOV1 в опухолевых клетках и сопоставление их с параметрами прогноза заболевания у пациентов с РПЖ.

Материалы и методы

Ретроспективно изучен операционный материал, полученный от 85 пациентов (от 58 до 78 лет, средний возраст $67,3 \pm 3,7$ лет) с РПЖ II и III стадии, T₁₋₃N₁₋₂M₀. Все пациенты прошли оперативный этап лечения (радикальная простатэктомия с лимфодиссекцией) в урологическом отделении клиник Сибирского государственного медицинского университета (2010-2013). Предоперационного лечения пациенты не получали. В послеоперационном периоде пациенты находились на

диспансерном наблюдении у онколога, срок наблюдения – не менее 3-х лет.

Вырезка, проводка и окрашивание парафиновых срезов проводились с использованием стандартных гистологических методик. Микроскопическое исследование на светооптическом уровне выполнялось с помощью микроскопа «Carl Zeiss Axio Scope A1» (Германия). Морфологический этап исследования включал установление гистотипа опухоли предстательной железы в соответствии с современной классификацией ВОЗ. При световой микроскопии в препаратах ткани новообразования проводилась оценка степени дифференцировки карциномы по шкале Глисона и наличия признаков экстракапсулярной инвазии в семенные пузырьки. Степень выраженности стромальной инфильтрации оценивали полуколичественным способом в баллах (1 балл – воспалительная инфильтрация отсутствует или выражена минимально, 2 балла – умеренно выражена, 3 – резко выражена).

Морфологическому исследованию подвергались все удалённые при оперативном лечении регионарные лимфоузлы с целью выявления метастатического пора-

жения. Иммуногистохимический анализ образцов опухолевой ткани был выполнен на базе отделения патологической анатомии ОГАУЗ «ТООД» с использованием иммуногистостейнера Bond-maX (Leica Biosystems). Применялись антитела ERG (rabbit monoclonal antibody ERG, Clone EP111), PBOV1 (rabbit polyclonal antibody, Abcam, ab216045) и Ki67 (monoclonal antibody, Thermo Fisher, Clone SP6). Результат иммунного окрашивания к антителам в опухолевых клетках учитывали методом «Histo-score». Оценивался процент опухолевых клеток с наличием позитивной экспрессии (в 10 случайных полях зрения, на 1000 клеток, увеличение x400).

Обработку данных осуществляли с помощью программы «Statistica 10.0», проводили дисперсионный анализ, исследовали критерий χ^2 . Статистическая значимость – при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У 80 из 85 включенных в исследование пациентов (94,1%) гистологический тип новообразования был представлен ацинарной аденокарциномой, у 5 (5,9%) были выявлены редкие формы РПЖ (рис. 1).

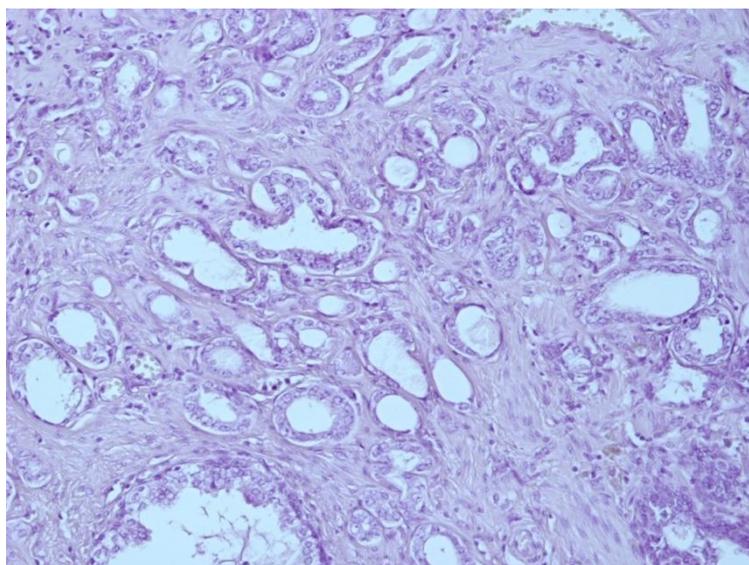


Рис. 1. Ацинарная аденокарцинома предстательной железы. Градация по шкале Глисона 4 балла. Окраска гематоксилином и эозином, x200

За время диспансерного наблюдения у 16 пациентов (18,8%) были выявлены гематогенные метастазы, при этом у 13 больных (15,3% от всех включенных в исследование) – изолированное поражение позвоночника и костей скелета, у 3-х

пациентов (3,5%) – метастатические очаги в висцеральных органах. Морфологическое исследование препаратов ткани регионарных лимфатических узлов выявило наличие метастазов у 30 пациентов (35,3%, рис. 2).

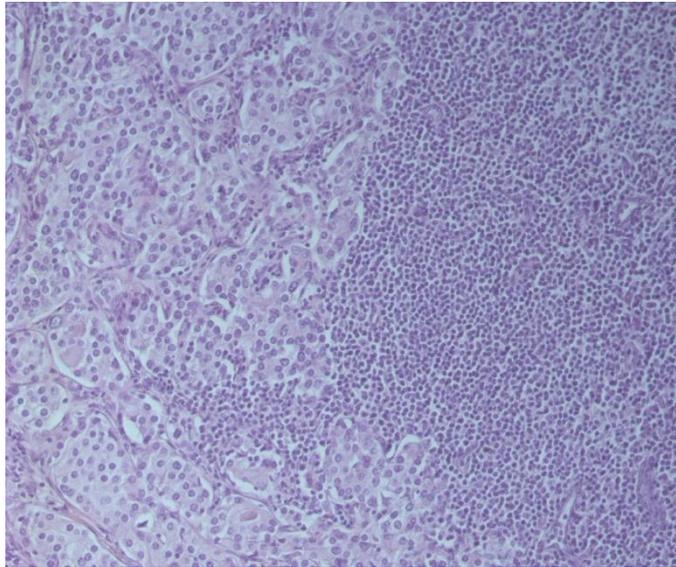


Рис. 2. Метастаз ацинарной аденокарциномы в регионарный лимфатический узел. Окраска гематоксилином и эозином, х200

Проведённый анализ показал, что частота гематогенной диссеминации у больных была сопряжена с рядом морфологических параметров, таких как степень дифференцировки новообразования по шкале Глисона ($\chi^2=7,2$; $p=0,02$) и наличие экстракапсулярного распространения (pT3c) в виде инвазии опухолевой ткани в семенные пузырьки ($\chi^2=8,6$; $p=0,004$). При исследовании морфологических параметров стромы опухоли определено, что выраженность воспалительной инфильтрации не ассоциирована с частотой развития отдаленных метастазов ($p=0,7$).

Процент экспрессии изучаемых молекулярных маркеров в опухолевой ткани был ассоциирован со степенью дифференцировки аденокарциномы по шкале Глисона. Более высокий процент экспрессии белков ERG и PBOV1 выявлялся при низкой степени дифференцировки ткани новообразования. Так, процент экспрессии белка ERG при низкой степени дифферен-

цировки был выше, чем в случаях высокодифференцированных опухолей ($86,2\pm 2,3$ и $51,2\pm 1,73$; $p=0,006$). Аналогичные данные были получены и в отношении белка PBOV1 ($97,5\pm 8,7$ и $60,3\pm 8,59$ соответственно; $p=0,007$) (рис. 3, 4).

Исследование параметров гематогенного метастазирования у больных РПЖ в зависимости от особенностей экспрессии изучаемых белков позволило выявить сопряженность опухолевой прогрессии с процентом экспрессии маркеров в клетках злокачественного новообразования. В группе пациентов с наличием метастазов (M1) независимо от локализации метастатических очагов процент экспрессии белка PBOV1 был значимо выше, чем при отсутствии признаков прогрессии болезни (M0): M1 – $94,5\pm 8,8\%$ и M0 – $67,4\pm 12,1\%$ ($p=0,005$). Аналогичного рода зависимость была отмечена и в отношении опухолевого белка ERG – при наличии отдаленного метастатического поражения органов и костей

скелета процент экспрессии маркера был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с благоприятным течением заболевания ($83,5 \pm 2,7$ и $58,3 \pm 16,6$ соответственно; $p=0,0053$). Индекс пролифератив-

ной активности опухолевых клеток, оцениваемый по ядерному окрашиванию опухолевых клеток (Ki67) в нашем исследовании не был значимо сопряжен с частотой развития отдаленных метастазов ($p=0,09$).

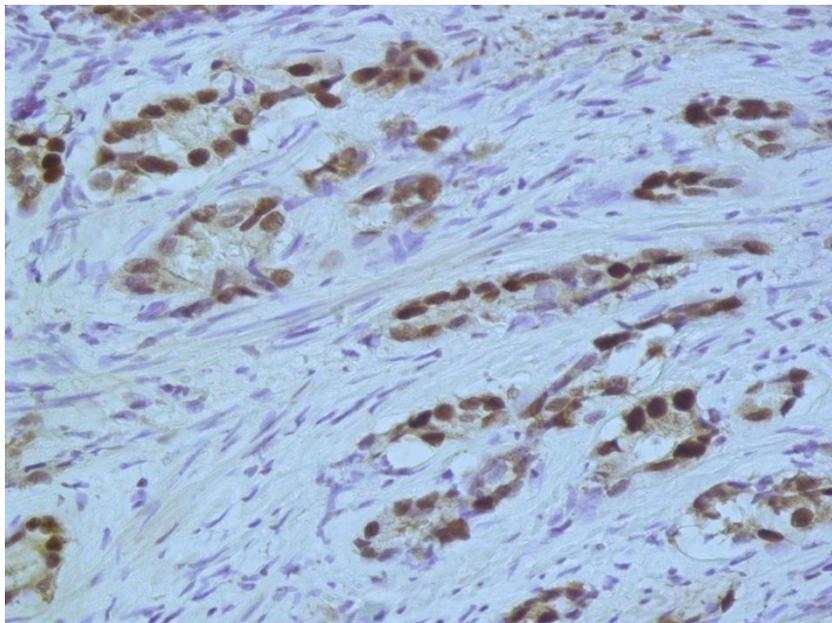


Рис. 3. Выраженная ядерная экспрессия ERG в опухолевых клетках ацинарной аденокарциномы предстательной железы. Иммуногистохимическая реакция, х400

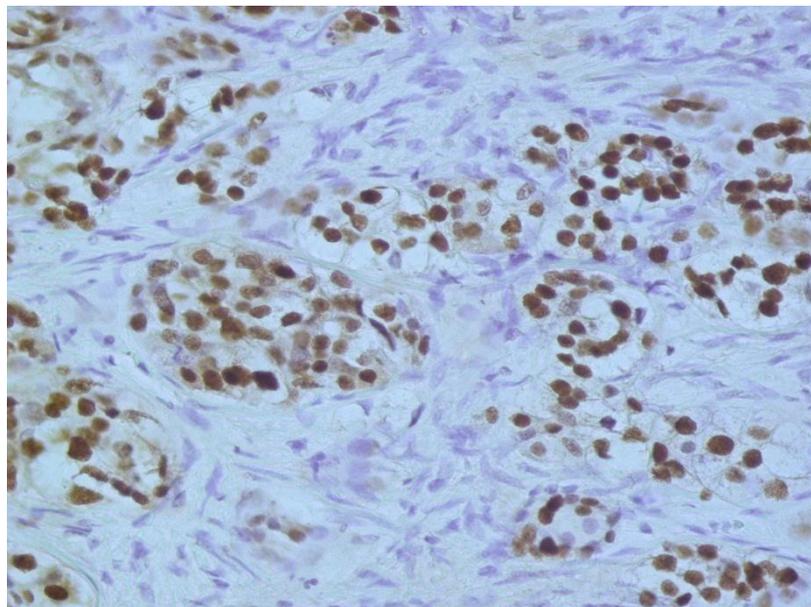


Рис. 4. Выраженная ядерная экспрессия белка PBOV1 в опухолевых клетках ацинарной аденокарциномы предстательной железы. Иммуногистохимическая реакция, х400

Таким образом, исследование параметров экспрессии опухолевых белков ERG и PBOV1 при РПЖ, являющихся продуктами генов-слияния, позволило выявить ряд важных особенностей.

Так, была зарегистрирована взаимосвязь показателей экспрессии изучаемых белков с таким вариантом опухолевой прогрессии как гематогенное метастазирование. Полученные в ходе исследования данные показали, что более высокий процент экспрессии маркеров ERG и PBOV1 в клетках карциномы предстательной железы связан с более низкой степенью дифференцировки опухоли.

Наиболее вероятно, что изменение процента экспрессии исследованных белков при РПЖ при снижении уровня дифференцировки опухолевой ткани и возникновении отдаленных метастазов обусловлено нарушением баланса в механизмах сигнальных путей, принимающих участие

в процессах дифференцировки и пролиферации клеток, нарастанием инвазивных свойств опухолевых клеток и, как следствие, отражает их способность к более высокому метастатическому потенциалу.

Высокий процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией белков ERG и PBOV1 при РПЖ в случаях с развитием гематогенного метастазирования свидетельствует о том, что гиперэкспрессия этих маркеров ассоциирована с неблагоприятным вариантом течения заболевания.

Заключение

Результаты проведенного исследования демонстрируют значимость белков ERG и PBOV1 в качестве дополнительных прогностических факторов у больных с раком предстательной железы, и, вероятно, могут быть использованы для оценки прогноза заболевания при выборе тактики ведения у данной категории пациентов.

Литература

1. Cheng L., Koch M.O., Juliar B.E., et al. The Combined Percentage of Gleason Patterns 4 and 5 Is the Best Predictor of Cancer Progression After Radical Prostatectomy // *Journal of Clinical Oncology*. 2005. Vol. 23, №13. P. 2911-2917. doi:10.1200/JCO.2005.03.018
2. An G., Ng A.Y., Meka C.S., et al. Cloning and Characterization of *UROC28*, a Novel Gene Overexpressed in Prostate, Breast, and Bladder Cancers // *Cancer Research*. 2000. Vol. 60, №24. P. 7014-7020.
3. Samusik N., Krukovskaya L., Meln I., et al. *PBOV1* Is a Human *De Novo* Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, №2. e56162. doi:10.1371/journal.pone.0056162
4. Tomlins S.A., Rhodes D.R., Perner S., et al. Recurrent fusion of *TMPRSS2* and *ETS* transcription factor genes in prostate cancer // *Science*. 2005. Vol. 310, №5748. P. 644-648. doi:10.1126/science.1117679
5. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015. Vol. 65, №2. P. 87-108. doi:10.3322/caac.21262
6. Suh Y.S., Joung J.Y., Kim S.H., et al. Establishment and Application of Prostate Cancer Circulating Tumor Cells in the Era of Precision Medicine // *Bio Med Research International*. 2017. Vol. 2017, №6. P. 1-9. doi:10.1155/2017/7206307
7. Cross D.S., Ritter M., Reding D.J. Historical Prostate Cancer Screening and Treatment Outcomes from a Single Institution // *Clinical Medicine & Research*. 2012. Vol. 10, №3. P. 97-105. doi:10.3121/cm.2011.1042
8. Hessels D., Schalken J.A. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review // *Asian Journal of Andrology*. 2013. Vol. 15, №3. P. 333-339. doi:10.1038/aja.2013.6
9. Kumar-Sinha C., Tomlins S.A., Chinnaiyan A.M. Recurrent Gene Fusions in Prostate Cancer // *Nature Reviews Cancer*. 2008. Vol. 8, №7. P. 497-511. doi:10.1038/nrc2402
10. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2016 // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016. Vol. 66, №1. P. 7-30. doi:10.3322/caac.21332
11. Mwamukonda K., Chen Y., Ravindranath L., et al. Quantitative expression of *TMPRSS2* transcript in prostate tumor cells reflects *TMPRSS2-ERG* fusion status // *Prostate Cancer Prostatic Diseases*. 2010. Vol. 13, №1. P. 47-51. doi:10.1038/pcan.2009.28
12. Hoogland A.M., Kweldam C.F., van Leenders Geert J.L.H. Prognostic Histopathological and Molecular Markers on Prostate Cancer Needle-Biopsies: A Review // *BioMed Research International*. 2014. Vol. 2014. P. 1-12. doi:10.1155/2014/341324

13. Pan T., Wu R., Liu B., et al. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition // *OncoTargets and Therapy*. 2016. Vol. 2016, №9. P. 787-795. doi:10.2147/OTT.S92682
14. Demichelis F., Fall K., Perner S., et al. TMPRSS2: ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort // *Oncogene*. 2007. Vol. 26. P. 4596-4599. doi:10.1038/sj.onc.1210237

References

1. Cheng L, Koch MO, Juliar BE, et al. The Combined Percentage of Gleason Patterns 4 and 5 Is the Best Predictor of Cancer Progression After Radical Prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005;23(13):2911-7. doi:10.1200/JCO.2005.03.018
2. An G, Ng AY, Meka CS, et al. Cloning and Characterization of *UROC28*, a Novel gene Overexpressed in prostate, Breast, and Bladder Cancers. *Cancer Research*. 2000;60(24):7014-20.
3. Samusik N, Krukovskaya L, Meln I, et al. *PBOV1* Is a Human *De Novo* Gene with Tumor-Specific Expression That Is Associated with a Positive Clinical Outcome of Cancer. *PLoS ONE*. 2013;8(2):e56162. doi:10.1371/journal.pone.0056162
4. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, et al. Recurrent Fusion of *TMPRSS2* and ETS Transcription Factor Genes in Prostate Cancer. *Science*. 2005;310(5748):644-8. doi:10.1126/science.1117679
5. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2015;65(2):87-108. doi:10.3322/caac.21262
6. Suh YS, Joung JY, Kim SH, et al. Establishment and Application of Prostate Cancer Circulating Tumor Cells in the Era of Precision Medicine.

- BioMed Research International*. 2017;2017(6):1-9. doi:10.1155/2017/7206307
7. Cross DS, Ritter M, Reding DJ. Historical Prostate Cancer Screening and Treatment Outcomes from a Single Institution. *Clinical Medicine & Research*. 2012;10(3):97-105. doi:10.3121/cm.2011.1042
8. Hessels D, Schalken JA. Urinary biomarkers for prostate cancer: a review. *Asian Journal of Andrology*. 2013;15(3):333-9. doi:10.1038/aja.2013.6
9. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent Gene Fusions in Prostate Cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2008;8(7):497-511. doi:10.1038/nrc2402
10. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2016; 66(1):7-30. doi:10.3322/caac.21332
11. Mwamukonda K, Chen Y, Ravindranath L, et al. Quantitative expression of TMPRSS2 transcript in prostate tumor cells reflects TMPRSS2-ERG fusion status. *Prostate Cancer Prostatic Diseases*. 2010; 13(1):47-51. doi:10.1038/pcan.2009.28
12. Hoogland AM, Kweldam CF, van Leenders Geert JLH. Prognostic Histopathological and Molecular Markers on Prostate Cancer Needle-Biopsies: A Review. *BioMed Research International*. 2014; 2014:1-12. doi:10.1155/2014/341324
13. Pan T, Wu R, Liu B, et al. PBOV1 promotes prostate cancer proliferation by promoting G1/S transition. *Onco Targets and Therapy*. 2016;2016(9):787-95. doi:10.2147/OTT.S92682
14. Demichelis F, Fall K, Perner S, et al. TMPRSS2: ERG gene fusion associated with lethal prostate cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene*. 2007;26:4596-9. doi:10.1038/sj.onc.1210237

Дополнительная информация [Additional Info]

Источник финансирования. Бюджет ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер. [**Financing of study.** Budget of Siberian State Medical University, Tomsk Regional Oncology Center.]

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи. [**Conflict of interests.** The authors declare no actual and potential conflict of interests which should be stated in connection with publication of the article.]

Участие авторов. Вторушин С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, Безгодова Н.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка, Латыпов В.Р. – концепция и дизайн исследования, Крахмаль Н.В. – концепция исследования, написание текста, редактирование, Пурлик И.Л. – концепция исследования, написание текста, редактирование. [**Participation of authors.** S.V. Vtorushin – concept and design of the study, acquisition and processing of the material, statistical processing, N.V. Bezgodova – concept and design of the study, acquisition and processing of the material, statistical processing, V.R. Latypov – concept and design of the study, N.V. Krakhmal – concept of the study, writing the text, editing, I.L. Purlik – concept of the study, writing the text, editing.]

Информация об авторах [Author Info]

Безгодова Наталья Владимировна – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия. [**Natal'ya V. Bezgodova** – PhD student of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; pathologist of the Pathoanatomical Department, Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia.]
SPIN: 6986-7752, ORCID ID: 0000-0001-8552-6041, Researcher ID: T-6268-2018.

***Вторушин Сергей Владимирович** – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; заведующий патологоанатомическим отделением клиник ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Томск, Россия. [Sergey V. Vtorushin – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; Head of the Pathology Department of the Clinics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.]
SPIN: 2442-4720, ORCID ID: 0000-0002-1195-4008, Researcher ID: S-3789-2016. E-mail: wtorushin@gmail.com

Крахмаль Надежда Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; врач-патологоанатом патологоанатомического отделения клиник ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия. [Nadezhda V. Krakhmal' – MD, PhD, Associate Professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; pathologist of Pathology Department of the Clinics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.]
SPIN: 1543-6546, ORCID ID: 0000-0002-1909-1681, Researcher ID: S-3799-2016.

Пурлик Игорь Леонидович – д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия; заведующий патологоанатомическим отделением ОГАУЗ Томский областной онкологический диспансер, Томск, Россия. [Igor' L. Purlik – MD, PhD, Associate Professor, Professor of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia; Head of Pathology Department, Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia.]
SPIN: 3550-6646, ORCID ID: 0000-0003-3757-0173, Researcher ID: S-5092-2016.

Латыпов Виктор Равильевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, заведующий урологическим отделением клиники общей хирургии ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, Томск, Россия. [Viktor R. Latypov – MD, PhD, Professor of the Department of Surgery with the Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Head of the Urological Department of the General Surgery Clinic, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.]
SPIN: 4400-5112, ORCID ID: 0000-0001-8334-2003, Researcher ID: S-7143-2016.

Цитировать: Безгодова Н.В., Вторушин С.В., Крахмаль Н.В., Пурлик И.Л., Латыпов В.Р. Прогностическое значение белков геновлияния при раке предстательной железы // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2018. Т. 26, №4. С. 519-527. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264519-527

To cite this article: Bezgodova NV, Vtorushin SV, Krakhmal NV, Purlik IL, Latypov VR. Prognostic value of gene fusion proteins in prostatic cancer. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(4):519-27. doi:10.23888/PAVLOVJ2018264519-527

Поступила/Received: 15.05.2018
Принята в печать/Accepted: 12.12.2018