

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-364-372

## Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы

Г.Ю. Кудрявцев<sup>1</sup>, Л.В. Кудрявцева<sup>1</sup>, Л.М. Михалева<sup>2</sup>, И.И. Бабиченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Российский университет дружбы народов, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт морфологии человека, Москва, Российская Федерация

**Аннотация.** *Актуальность.* Рак предстательной железы является одной из ведущих причин смерти мужского населения от онкологических заболеваний в развитых странах. Современные методы диагностики, в том числе пункционная биопсия предстательной железы, позволяют верифицировать онкологию на ранних стадиях, однако рутинные исследования не всегда позволяют спрогнозировать течение и исход заболевания. Цель: провести анализ клиничко-морфологических и иммуногистохимических особенностей клеток аденокарциномы, с использованием маркера Ki-67, сопоставление степени пролиферативной активности в опухолях различной степени злокачественности (по классификации Глисона), а также сравнение данного показателя с клинической стадией заболевания, уровнем простатспецифического антигена в крови, объемом предстательной железы. *Материалы и методы.* На базе ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница № 31» и «Госпиталь для ветеранов воин № 2» были отобраны парафиновые блоки с материалом, полученным в результате биопсии предстательной железы, трансуретральной резекции и радикальной простатэктомии. Проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование материала с маркером Ki-67. Полученные данные проанализированы при помощи программы STATISTICA 10.0 с использованием оценки нормальности распределения данных по W-критерию Шапиро-Уилка, достоверность различий оценивалась с помощью U-критерия Манна-Уитни, а корреляционные взаимоотношения с помощью коэффициента корреляции Спирмена. *Результаты.* Выявлены статистически значимые отличия пролиферативной активности в группах злокачественной опухоли с разной степенью дифференцировки. Статистически значимая прямая корреляция умеренной выраженности была выявлена при сопоставлении пролиферативной активности со степенью дифференцировки по системе Глисона ( $r_s = 0,523$ ) и клинической стадией заболевания ( $r_s = 0,646$ ). Между такими показателями, как уровень простатспецифического антигена, возраст, объем предстательной железы и индексом пролиферативной активности статистически значимых корреляционных зависимостей обнаружено не было. *Заключение:* учет индекса пролиферативной активности в дополнение к клиничко-морфологическому исследованию способствует диагностике и последующему прогнозированию течения рака предстательной железы.

**Ключевые слова:** аденокарцинома предстательной железы, простатспецифический антиген, Ki-67, пролиферация, индекс Глисона

**Вклад авторов.** Кудрявцев Г.Ю. — обзор литературы, написание текста; Кудрявцева Л.В. — статистическая обработка данных; Михалева Л.М. — сбор и обработка материалов; Бабиченко И.И. — концепция и дизайн исследования.

© Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM, Babichenko II, 2019



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License  
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**Заявление о конфликте интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2019. Принята 27.11.2019

**Для цитирования:** Кудрявцев Г.Ю., Кудрявцева Л.В., Михалева Л.М., Бабиченко И.И. Иммуногистохимическое исследование пролиферативной активности опухолевых клеток при различных градациях аденокарциномы предстательной железы // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. № 4. С. 364—372. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-364-372.

## Immunohistochemical Study of Tumor Cells Proliferative Activity at Different Graduations of Prostate Cancer

G.Y. Kudryavtsev<sup>1</sup>, L.V. Kudryavtseva<sup>1</sup>, L.M. Mikhaleva<sup>2</sup>, I.I. Babichenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Research institute of human morphology, Moscow, Russian Federation

**Abstract.** Prostate cancer is one of the leading causes of men death in developed countries. Modern diagnostic methods, including a puncture biopsy of the prostate gland, make it possible to verify oncology in the early stages, however, routine studies do not always allow to predict the course of the disease and outcome. The aim of our study was to analyze the clinical, morphological and immunohistochemical features of the proliferative activity of adenocarcinoma cells using the Ki-67 marker, to compare the degree of proliferative activity in tumors of various degrees of malignancy (according to Gleason's classification), as well as to compare this indicator with the clinical stage of the disease, the level of prostate-specific antigen in the blood, the size of the prostate gland. *Materials and Methods:* On the basis of the City Clinical Hospital No. 31 and the Veteran Hospital No. 2, paraffin blocks with material obtained as a result of prostate biopsy, transurethral resection, and radical prostatectomy were selected. A morphological and immunohistochemical study of the material with the Ki-67 marker and a quantitative assessment of the degree of proliferative activity were carried out. Data were analyzed using the STATISTICA 10.0 program using estimates of the normality of the data distribution according to the Shapiro-Wilk W-test, the significance of differences was estimated using the Mann-Whitney U-test, and correlation relationships using Spearman's correlation coefficient. *Results:* Statistically significant differences in the degree of proliferative activity in groups differing in the degree of differentiation were revealed. A statistically significant direct correlation of moderate severity was revealed when comparing proliferative activity with the degree of differentiation according to the Gleason system ( $r_s = 0.523$ ) and the clinical stage of the disease ( $r_s = 0.646$ ). No statistically significant correlation was found between indicators such as prostate-specific antigen level, age, prostate volume, and proliferative activity index. *Conclusion:* taking into account the proliferative activity index in addition to clinical and morphological studies helps to diagnose and subsequently predict the course of prostate cancer.

**Key words:** prostate adenocarcinoma, prostate-specific antigen, Ki-67, proliferation, Gleason index

**Author Contributions.** Kudryavtsev G.Y. — literature review, writing a text; Kudryavtseva L.V. — statistical data processing; Mikhaleva L.M. — collection and processing of materials; Babichenko I.I. — research concept and design.

**Conflict of Interest Statement.** The authors declare no conflict of interest.

Received 11.09.2019. Accepted 27.11.2019

**For citation:** Kudryavtsev GY, Kudryavtseva LV, Mikhaleva LM., Babichenko II. Immunohistochemical Study of Tumor Cells Proliferative Activity at Different Graduations. *RUDN Journal of Medicine*. 2019 Dec; 23 (4): 364—372. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-4-364-372

Эффективность современных подходов к лечению рака предстательной железы (РПЖ) во многом зависит от своевременной и точной диагностики ранних стадий заболевания. Значительную роль в этом сыграло открытие простат-специфического антигена (ПСА), показатели которого оказывают значительное влияние на дальнейшую тактику ведения пациента с подозрением на рак предстательной железы [1]. Высокие показатели ПСА являются поводом для проведения пункционной биопсии предстательной железы, что является золотым стандартом диагностики. Результаты гистологического исследования помогают в первую очередь подтвердить или опровергнуть основной диагноз, а во-вторых, что крайне важно для прогноза, оценить степень злокачественности опухоли по шкале Глисона [2, 3]. Однако несмотря на постоянное совершенствование гистологической системы градации и клинико-морфологических подходов к диагностике точно оценить прогноз получается не всегда: морфологически схожие варианты рака в клинической практике могут показывать себя как высокоагрессивными формами, так и характеризоваться индолентным течением [4]. В рутинной практике при ведении больных с раком ПЖ врачам приходится основываться на результатах стандартных обследований, таких как показатель ПСА, градация по Глисон, данные МРТ и других инструментальных методов обследования, что не всегда позволяет оценить «агрессивность» течения опухолевого процесса [5]. Гетерогенность различных форм РПЖ заставляет искать новые клинико-биологические маркеры, позволяющие более точно скорректировать лечение и добиться более высоких результатов выживаемости. Одним из путей решения данного вопроса является использование иммуногистохимических методов исследования биопсийного и операционного материала, полученного от больных РПЖ [6].

Хорошо изученным белком-маркером клеточной пролиферации является Ki-67 — продукт экспрессии гена *MKI67* [7]. Данный белок участ-

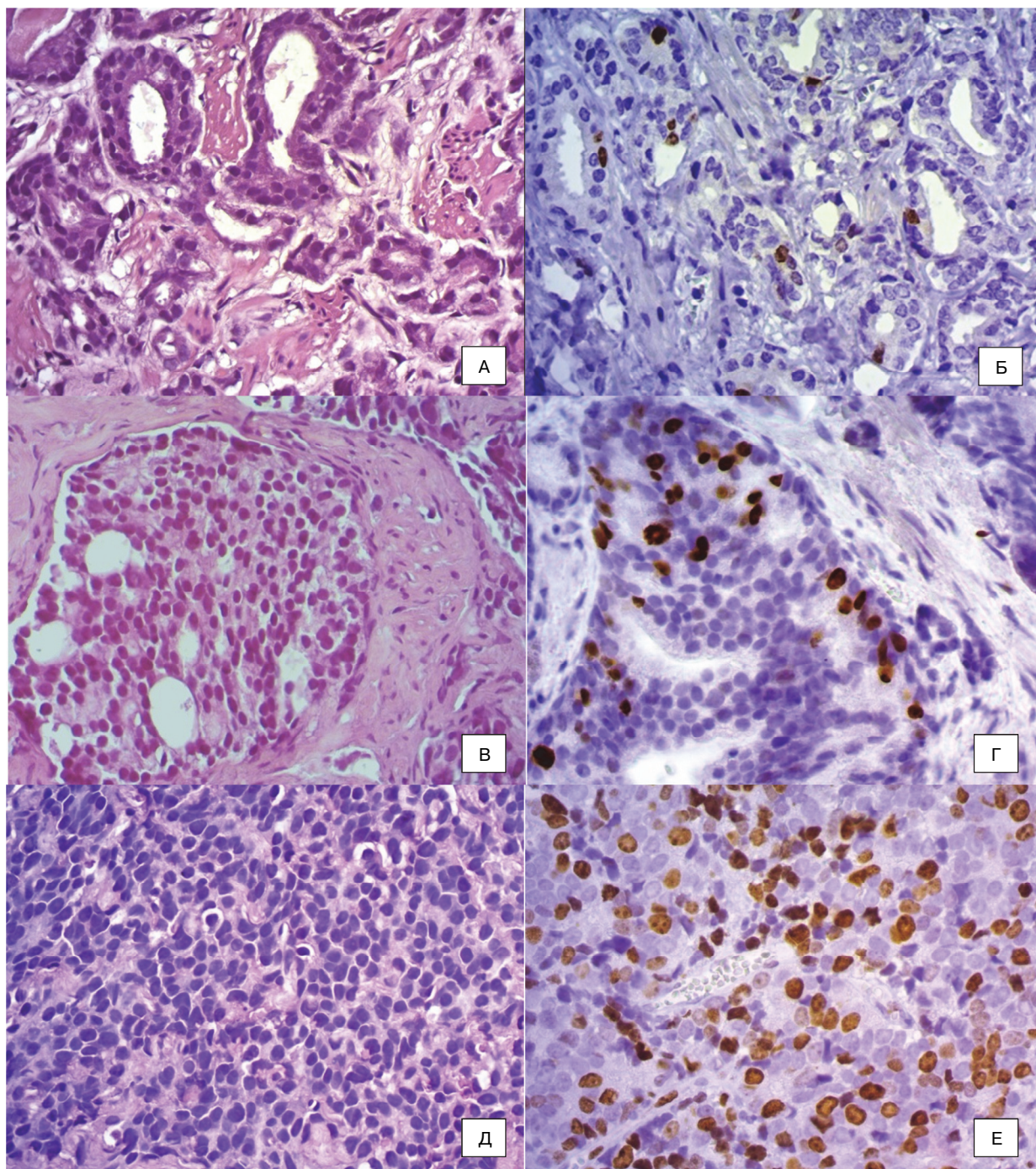
вует во всех фазах активного клеточного цикла (кроме покоящейся фазы S0). Положительная экспрессия белка в ядрах опухолевых клеток эпителиального происхождения позволяет определить степень пролиферативной активности [8—10]. Данный показатель применяется в рутинной практике при исследовании рака молочной железы, он позволяет не только прогнозировать течение, но и является достоверным маркером эффективности неоадьювантной терапии [11, 12].

Цель исследования — оценка степени выраженности экспрессии биологического маркера Ki-67 при РПЖ, а также корреляции с индексом Глисона и стадией заболевания.

### Материалы и методы

Клинико-морфологическому исследованию подверглись парафиновые блоки с материалом, полученным в результате проведения биопсии и оперативного лечения у больных с подозрением или диагностированным злокачественным образованием предстательной железы за 2018 г. на базе ГБУЗ ДЗМ «Городская клиническая больница № 31» и «Госпиталь для ветеранов войн № 2». Исследование одобрено комиссией по вопросам этики соответствующего учреждения.

Каждый случай классифицировался по системе TNM (8-е издание, 2017 г.) с последующим определением стадии онкологического процесса [13]. При морфологическом исследовании оценивалась степень дифференцировки опухоли по системе градации Глисона с учетом последних рекомендаций (International Society of Urological Pathology, 2016 г.) [14]. Помимо клинической стадии были собраны и проанализированы такие данные, как объем предстательной железы (по данным ультразвукового исследования либо измерения после операции простатэктомии) и концентрация ПСА в крови в предоперационном периоде. У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (WMA Declaration



**Рис. 1.** А — высокодифференцированная аденокарцинома, Глисон 3 + 3, окр. Г-Э, ×400; Б — низкая степень пролиферативной активности, Ki-67 (Глисон 3 + 3), ×400; В — умеренно дифференцированная аденокарцинома, Глисон 4 + 3, окр. Г-Э, ×400; Г — умеренная степень пролиферативной активности, Ki-67 (Глисон 4 + 3), ×400; Д — низкодифференцированная аденокарцинома, Глисон 5 + 5, окр. Г-Э, ×400; Е — высокая степень пролиферативной активности, Ki-67 (Глисон 5 + 5), ×400

**Figure 1.** А — highdifferentiated adenocarcinoma, Gleason 3 + 3, HE, ×400; Б — low degree of proliferative activity, Ki-67 (Gleason 3 + 3), ×400; В — moderately differentiated adenocarcinoma, Gleason 4 + 3, HE, ×400; Г — moderate degree of proliferative activity, Ki-67 (Gleason 4 + 3), ×400; Д — low differentiated adenocarcinoma, Gleason 5 + 5, HE, ×400; Е — a high degree of proliferative activity, Ki-67 (Gleason 5 + 5), ×400

of Helsinki — Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013) и обработку персональных данных.

Было проведено иммуногистохимическое исследование, в качестве первичных антител использовали моноклональные кроличьи антитела к белкам Ki-67 (Clone SP6, Cell Marque). ИГХ-реакцию проводили с использованием системы детекции QUANTO на Autostainer 360 (Thermo Fisher Scientific, USA). Докрашивание срезов осуществляли гематоксилином Майера. Препараты исследовали под микроскопом (Axioplan 2 imaging, Karl Zeis) с фотофиксацией (Axio CamERc 5s). Для количественной оценки результатов проводились морфометрические исследования, считали соотношение окрашенных и неокрашенных ядер на 300 клеток при увеличении  $\times 400$ .

Для оценки пролиферативной активности использовался биологический маркер Ki-67. ИГХ препараты фотографировались при увеличении в 400 раз, регистрировались все позитивно окрашенные ядра в одном поле зрения, после чего значение пересчитывалось в эквиваленте на 300 клеток, что выражалось в процентном соотношении. Необходимые поля зрения выбирались после изучения всей площади среза при малом увеличении ( $\times 50$ ) на основании «горячих точек» — участков с наибольшей плотностью позитивно-окрашенных клеток. На основании полученных данных степень пролиферативной активности была разделена на 3 группы: 0—10% (0—20 позитивно окрашенных клеток) — низкая степень, 10—20% — умеренная, более 20% — высокая (рис. 1).

Статистический анализ осуществляли при помощи программы STATISTICA 10.0 в среде Windows 7, после оценки нормальности распределения данных по W-критерию Шапиро-Уилка, достоверность различий для количественных признаков с ненормальным распределением вычисляли с помощью U-критерия Манна-Уитни, при этом указаны медианы, 25-й и 75-й процентиля признаков. Корреляционные взаимоотношения оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Отличия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование вошел материал, полученный от 54 пациентов, средний возраст которых составил 69,4 года (от 47 до 94 лет). Во всех случаях у больных было зарегистрировано повышение концентрации ПСА в крови различной степени выраженности: от 2,5 нг/мл до 10 нг/мл — 6 случаев (11,1%); от 10 нг/мл до 20 нг/мл — 18 случаев (33,3%); более 20 нг/мл — 30 случаев (55,6%).

Распределение больных по стадиям представлено следующим образом: 2А стадия была диагностирована в 14-ти наблюдениях (25,9%), 2В — в 16 (29,6%), 3-я стадия — в 8 случаях (14,8%), наиболее тяжелая 4-я стадия была диагностирована у 16 пациентов (29,6%).

Морфологическому и, в последующем, иммуногистохимическому исследованию был подвергнут материал, полученный в результате тонкоигольной пункционной биопсии (24 случаев), трансуретральной резекции предстательной железы (14 случаев) и радикальной простатэктомии (16 случаев) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение случаев согласно степени дифференцировки и сумме баллов по Глиссону среди биопсийного и операционного материала

Степень дифференцировки	Сумма по Глиссону, баллов	Биопсийный материал, число случаев	Материал трансуретральной резекции, число случаев	Материал простатэктомии, число случаев	Всего, число случаев (%)
G1	6	4	6	4	14 (25,9%)
G2	7	4	2	4	10 (18,5%)
G3	8	12	2	6	20 (37,0%)
	9	0	0	2	2 (3,7%)
	10	4	4	0	8 (14,8%)

**The distribution of cases according to the degree of differentiation and the total score according to Gleason among the biopsy and surgical material**

Degree of differentiation	Total points of Gleason score	Biopsy material, number of cases	Transurethral resection material, number of cases	Prostatectomy material, number of cases	Total number of cases (%)
G1	6	4	6	4	14 (25,9%)
G2	7	4	2	4	10 (18,5%)
G3	8	12	2	6	20 (37,0%)
	9	0	0	2	2 (3,7%)
	10	4	4	0	8 (14,8%)

Высоко дифференцированная ацинарная аденокарцинома (G1) была диагностирована в 14 случаях, умеренная степень дифференцировки (G2) в десяти наблюдениях. Наибольшее число исследованных случаев — 30 (55,6%) — характеризовались наличием низкодифференцированной карциномы (сумма по Глисона  $\geq 8$  баллов, G3).

При исследовании карцином G1 низкая степень пролиферативной активности прослеживалась в десяти случаях из 14, что составило 71,4%. По два наблюдения (14,3%) приходится на умеренную степень активности — (30 окрашенных клеток из 300) и высокую (68 из 300).

Изучение умеренно дифференцированных карцином позволяет на одном гистологическом препарате оценить пролиферативную активность различных морфологических паттернов, как в участках относительно хорошо дифференцированных ацинарных желез (оценка по Глисона — 3 балла), так и в крибриформных структурах (оценка по Глисона — 4 балла). В этой группе (G2) хорошо дифференцированные участки также характеризовались относительно низкой степенью пролиферативной активности: в восьми из десяти случаев в поле зрения выявлялось не более 20 позитивно-окрашенных ядер опухолевых клеток. В более анаплазированных участках опухолевой ткани, соответствующих градации четырех баллов по системе Глисона, пролиферативная активность повышалась: низкая степень наблюдалась в четырех случаях, еще в четырех других выявлена умеренная степень активности и в двух наблюдениях были определены достаточно высокие показатели пролиферации (56 клеток на 300 исследованных).

В структуре низкодифференцированных аденокарцином также отмечается определенная морфологическая и гистохимическая гетерогенность: в данной группе находятся как злокачественные опухоли, классифицируемые в 4 балла по системе Глисона, так и случаи с крайне низкодифференцированными карциномами с утратой структурообразования, соответствующими 5 баллам по Глисона. В аденокарциномах G3 крибриформные структуры с низкой степенью пролиферативной активности встречались лишь в двух случаях, еще восемь наблюдений характеризовались умеренной степенью активности, а в двенадцати из 22-х регистрировалась высокая степень пролиферативной активности. Низкодифференцированные паттерны, соответствующие оценке в 5 баллов по градации Глисона, в восьми наблюдениях из 10 показали высокую степень пролиферативной активности (более 23-х позитивно окрашенных ядер на 300) и в двух случаях — умеренную степень активности (табл. 2).

Анализ показателей в различных группах с помощью U-критерия Манна-Уитни показал статистически значимые отличия между пролиферативной активностью в наблюдениях с градацией 3 балла по Глисона по сравнению с группами, соответствующими 4-м и 5-ти баллам. Аналогично полученное значение U-критерия при сравнении групп, соответствующих оценке 4 балла и 5 баллов по Глисона, было меньше эмпирического для данной выборки, что говорит о статистически значимых отличиях.

Корреляционные взаимоотношения между клиническими, морфологическими и иммуногистохимическими характеристиками аденокарциномы предстательной железы отражены в таблице 3.

Таблица 2

**Распределение показателей индекса пролиферации  
в зависимости от градаций по системе баллов Глисона**

Градация по Глисон	Количество наблюдений	Средние показатели индекса пролиферации Ki-67, %	Медиана (Q1—Q3), %
3 балла	24	9,2	7,5 (5,0—11,0)
4 балла	32	17,3*	19,0 (12,0—32,0)
5 баллов	10	25,6***	29,0 (21,0—40,0)
Всего:	66		

\*Достоверные различия в группах 3—4 балла,  $P < 0,05$ ; 3—5 баллов  $P < 0,01$ ;\*\*Достоверные различия в группах 4—5 баллов,  $P < 0,05$ .

Table 2

**Distribution of proliferation index indicators  
depending on gradations according to the Gleason score system**

Gleason Graduation	Number of observations	Average performance Ki-67 proliferation index, %	Median (Q1—Q3), %
3 points	24	9,2	7,5 (5,0—11,0)
4 points	32	17,3*	19,0 (12,0—32,0)
5 points	10	25,6***	29,0 (21,0—40,0)
Total:	66		

\*Significant differences in groups 3—4 points,  $P < 0,05$ ; 3—5 points,  $P < 0,01$ ;\*\*Significant differences in groups 4—5 points,  $P < 0,05$ .

Таблица 3

**Корреляционные взаимоотношения различных клинко-морфологических  
и иммуногистохимических характеристик аденокарциномы предстательной железы**

	Показатели	Возраст	Уровень ПСА	Объем предстательной железы	Градация по шкале Глисона	Стадия заболевания	Индекс пролиферативной активности Ki-67
Возраст	$r_s$ p N	x	-0,113 0,382 54	0,103 0,453 54	0,245 0,32 54	-0,138 0,10 54	0,149 0,89 54
Уровень ПСА	$r_s$ p N	x	x	0,243 0,09 54	0,131* 0,04 54	0,218* 0,006 54	0,213 0,54 54
Объем предстательной железы	$r_s$ p N	x	x	x	0,025 0,17 54	0,349 0,679 54	0,105 0,896 54
Градация по шкале Глисона	$r_s$ p N	x	x	x	x	0,315* 0,007 54	0,523* 0,001 54
Стадия заболевания	$r_s$ p N	x	x	x	x	x	0,646* 0,004 54
Индекс пролиферации Ki-67	$r_s$ p N	x	x	x	x	x	x

**Correlation relationships of various clinical, morphological and immunohistochemical characteristics of prostate adenocarcinoma**

	Indicators	Age	PSA concentration	Prostate size	Gleason gradation	Stage of the disease	Ki-67 proliferation index
Age	$r_s$ p N	x	-0,113 0,382 54	0,103 0,453 54	0,245 0,32 54	-0,138 0,10 54	0,149 0,89 54
PSA concentration	$r_s$ p N	x	x	0,243 0,09 54	0,131* 0,04 54	0,218* 0,006 54	0,213 0,54 54
Prostate size	$r_s$ p N	x	x	x	0,025 0,17 54	0,349 0,679 54	0,105 0,896 54
Gleason gradation	$r_s$ p N	x	x	x	x	0,315* 0,007 54	0,523* 0,001 54
Stage of the disease	$r_s$ p N	x	x	x	x	x	0,646* 0,004 54
Ki-67 proliferation index	$r_s$ p N	x	x	x	x	x	x

Исследование корреляционных взаимоотношений различных клинико-морфологических критериев позволяет выявить определенные закономерности: статистически значимой является умеренная прямая зависимость между морфологической градацией аденокарциномы и индексом пролиферативной активности ( $r_s = 0,523$ ,  $p = 0,001$ ). Аналогичная ситуация наблюдается при сравнении стадии заболевания и пролиферативной активности ( $r_s = 0,646$ ,  $p = 0,004$ ). Слабая прямая зависимость прослеживается между такими параметрами, как концентрация ПСА в крови, градацией по системе Глисона и стадией заболевания.

### Обсуждение

Показатели ПСА в крови во всех исследованных случаях были выше референтных значений, более того, отмечается хоть и слабая, но прямая зависимость степени Глисона от уровня ПСА, что подтверждается другими работами [15]. Не вызывает сомнения тот факт, что высокие цифры ПСА вместе с последующей морфологической верификацией позволяют более точно оценить прогноз и стадию заболевания.

В исследовании показана достаточно значимая положительная корреляционная связь между выраженностью пролиферативной активности и степенью злокачественности, причем даже в когорте низкодифференцированных опухолей отмечалась гетерогенность экспрессии Ki-67. Высокие показатели экспрессии данного белка гораздо чаще встречались у пациентов с более поздними стадиями заболевания, в настоящем исследовании доказана прямая корреляционная связь данного показателя и экстрапростатического распространения опухоли, характерного для поздних стадий. Полученные данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о том, что высокие показатели пролиферативной активности клеток связаны с риском формирования рецидива, прогрессирования и смертельного исхода у больных раком предстательной железы [16, 17].

### Выводы

Выявление индекса пролиферативной активности в дополнение к рутинному гистологическому исследованию позволяет более точно спрогнозировать течение заболевания.



## Библиографический список / References

1. Cooperberg M, Carroll PR. Trends in management for patients with localized prostate cancer, 1990—2013. *JAMA*. 2015;314(1): 80—82.
2. Matoso A, Epstein JI. Grading of prostate cancer: Past, present, and future. *Curr Urol Rep*. 2016;17: 576—8.
3. Gordetsky J, Epstein J. Grading of prostatic adenocarcinoma: current state and prognostic implications. *Diagn Pathol*. 2016;11: 1—8.
4. Léon P, Cancel-Tassin G, Drouin S. Comparison of cell cycle progression score with two immunohistochemical markers (PTEN and Ki-67) for predicting outcome in prostate cancer after radical prostatectomy. *World J Urol*. 2018;36: 1495—1500.
5. Bratt O, Folkvaljon Y, Hjalml Eriksson M, Akre O, Carlsson S, Drevin L. et al. Undertreatment of men in their seventies with high-risk nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2015;68(1): 53—58.
6. Babichenko II, Andriukhin MI, Pulbere S, Loktev A. Immunohistochemical expression of matrix metalloproteinase-9 and inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in prostate adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(12): 9090—8.
7. Berlin A, Castro-Mesta JF, Rodriguez-Romo L, Hernandez-Barajas D, González-Guerrero JF, Rodríguez-Fernández IA et al. Prognostic role of Ki-67 score in localized prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Urol Oncol*. 2017;35(8): 499—506.
8. López IH, Parada D, Gallardo P, Gascón M, Besora A 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. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2017;22(3): 251—7.
9. Boladeras A, Martinez E, Ferrer F. Localized prostate cancer treated with external beam radiation therapy: long-term outcome at a European comprehensive cancer centre. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2016;21(3): 181—7.
10. Richards-Taylor S, Ewings SM, Jaynes E, Tilley C, Ellis SG, Armstrong T. et al. The assessment of Ki-67 as a prognostic marker in neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pathol*. 2016;69: 612—8.
11. Nitz U, Gluz O, Huober J, Kreipe HH, Kates RE et al. Final analysis of the prospective WSG-AGO EC-Doc versus FEC phase III trial in intermediate risk (pN1) early breast cancer: efficacy and predictive value of Ki67 expression. *Ann Oncol*. 2014;25: 1551—7.
12. Cserni G, Voros A, Liepniece-Karele I, Bianchi S, Vezzosi V. et al. Distribution pattern of the Ki67 labelling index in breast cancer and its implications for choosing cut-off values. *Breast*. 2014;23: 259—63.
13. Amin MB, Edge SB, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017. 451 p.
14. Epstein JI, Egevad L, Amin MB et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference of Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am. J. Surg. Pathol*. 2016, 40: 244—52.
15. Gevorkyan AR, Avakyan AYU, Efremov EA, Simakov VV. Correlation between Gleason score and PSA level. *Experimental and Clinical Urology*. 2014;3: 37—9.
16. Kammerer-Jacquet SF, Ahmad A, Møller H, Sandu H, Scardino P, Soosay G et al. Ki-67 is an independent predictor of prostate cancer death in routine needle biopsy samples: proving utility for routine assessments. *Mod Pathol*. 2019;32: 1303—9. doi: 10.1038/s41379-019-0268-y
17. Lobo J, Rodrigues Â, Antunes L, Graça I, Ramalho-Carvalho J, Vieira FQ et al. High immunorexpression of Ki67, EZH2, and SMYD3 in diagnostic prostate biopsies independently predicts outcome in patients with prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(4): 161.e7—161.e17. doi.org/10.1016/j.urolonc.2017.10.028

Ответственный за переписку: Кудрявцев Георгий Юрьевич — ассистент кафедры патологической анатомии Медицинского института ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ, 109472, Волгоградский проспект, д. 168, с5, г. Москва.

E-mail: kgosha@mail.ru.

Кудрявцев Г.Ю. SPIN-код: 4292-9108; ORCID ID: 0000-0001-7921-9758

Кудрявцева Л.В. SPIN-код: 8115-3460; ORCID ID: 0000-0002-4085-3919

Михалева Л.М. SPIN-код: 2086-7513; ORCID ID: 0000-0003-2052-914X

Бабиченко И.И. SPIN-код: 2651-8409; ORCID ID: 0000-0001-5512-6813

Corresponding Author: Kudryavtsev Georgy Yuryevich — Assistant of the Department of Pathological Anatomy of the Medical Institute of the Federal University of Peoples' Friendship University of Russia, 109472, Moscow, Volgogradsky Prospekt, 168, s5.

E-mail: kgosha@mail.ru.

G.Y. Kudryavtsev — ORCID ID: 0000-0001-7921-9758

L.V. Kudryavtseva — ORCID ID: 0000-0002-4085-3919

L.M. Mikhaleva — ORCID ID: 0000-0003-2052-914X

I.I. Babichenko — ORCID ID: 0000-0001-5512-6813