

БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Г.М. КАМАШЕВА¹, Н.А. КАБИЛДИНА¹

¹НАО «Карагандинский медицинский университет», Караганда, Республика Казахстан

АННОТАЦИЯ

Актуальность: Рак предстательной железы (РПЖ) является одной из распространённых заболеваний у мужчин, поиск новых биомаркеров, играющих роль в течении и прогрессировании РПЖ имеют ключевое значение. Использование современных технологий открывает перспективы для ранней диагностики, прогноза и персонализированного лечения. В статье представлен обзор биохимических маркеров, применяемых в качестве диагностики, прогноза и отслеживания динамики течения РПЖ.

Цель исследования – анализ последних достижений в изучении биомаркеров, связанных с прогрессированием рака предстательной железы, а также их роли в диагностике, прогнозировании и лечении рака предстательной железы.

Методы: Проведен систематический обзор научных работ, опубликованных за 5 лет (2019-2024 гг.). При создании подборки материалов были использованы следующие электронные базы данных: PubMed, Scopus и Web of Science. Включены статьи, посвященные молекулярным биомаркерам, эпигенетическим исследованиям, протеомике, метаболомике и технологиям жидкостной биопсии.

Результаты: Биомаркеры играют ключевую роль в понимании механизмов прогрессирования РПЖ, его диагностики и выбора тактики лечения. Современные исследования направлены на поиск молекулярных маркеров, позволяющих повысить специфичность и чувствительность диагностики, а также спрогнозировать агрессивность опухолевого процесса. В последние годы особое внимание уделяется изучению генетических, эпигенетических, протеомных и метаболических изменений, сопровождающих развитие РПЖ. Подробно рассмотрены диагностические, прогностические, терапевтические маркеры прогрессирования.

Заключение: Результаты проведенного анализа подтверждают ключевую роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании РПЖ. Генетические мутации, эпигенетические модификации, а также протеомные и метаболические изменения демонстрируют высокую корреляцию с агрессивностью опухоли, что открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечению. Современные методы, такие как жидкостная биопсия, позволяют повысить точность диагностики и мониторинга заболевания, минимизируя инвазивность процедур.

При этом стоит отметить, что, несмотря на значительный прогресс в вопросах методик диагностики и непрерывную техническую модернизацию, до сих пор существует ряд проблем, требующих решения. Дальнейшее подробное изучение биомаркеров, как в рамках мирового медицинского опыта, так и конкретных случаев, позволит значительно усовершенствовать методы диагностики, облегчить работу специалистов и улучшить качество жизни пациентов.

Ключевые слова: рак предстательной железы (РПЖ), биомаркеры, диагностика, прогрессирование, жидкостная биопсия, мультиомные исследования, персонализированная медицина.

Введение: На сегодняшний день рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее часто встречающихся онкологических заболеваний по всему миру. Только в 2020 году, согласно статистике ВОЗ от РПЖ скончалось более 1,4 миллиона мужчин. Возникновение и развития данного ЗНО во многом связано с рядом факторов эндогенного и экзогенного характера [1]. Как и практически во всех случаях, связанных с ЗНО, наибольшую опасность для жизни пациентов представляет несвоевременное обнаружение патологии, когда процесс развития опухоли уже запущен. Поэтому крайне важно обнаруживать наличие РПЖ в организме на ранних этапах, в чем наиболее качественно помогает своевременный скрининг, сдача анализов и прохождение регулярных исследований, особенно, если есть риск наличия или развития РПЖ у пациента (наличие внешних симптомов, возрастные показатели, вредное производство, генетическая предрасположенность). Одним из наиболее успешно применяемых в последнее время инстру-

ментом анализа, диагностики, прогноза и мониторинга эффективности терапии РПЖ являются различного рода биомаркеры. Практический опыт показал, что их использование позволяет повысить точность диагностики, индивидуализировать лечение, улучшить результаты лечения и повысить качество жизни пациентов [2-4].

Цель исследования – анализ последних достижений в изучении биомаркеров, связанных с прогрессированием рака предстательной железы, а также их роли в диагностике, прогнозировании и лечении рака предстательной железы.

Материалы и методы: Проведен систематический обзор научных работ, опубликованных за 5 лет (2019-2024 гг.). При создании подборки материалов были использованы следующие электронные базы данных: PubMed, Scopus и Web of Science. Критерии включения: статьи, посвященные молекулярным биомаркерам, эпигенетическим исследованиям, протеомике, метаболомике и технологиям жидкостной биопсии; ре-

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

цензируемые публикации, содержащие количественные или качественные данные о диагностической, прогностической и терапевтической ценности биомаркеров РПЖ. Критерии исключения: исследования с ограниченной выборкой или низкой статистической достоверностью. Всего было рассмотрено 89 публикаций. В итоге было отобрано 40 работ, в 34 из которых описываются результаты проведенных исследований, а в 6 дается теоретическая характеристика работы биомаркеров. Из 40 источников 37 работ написано на английском и 3 – на русском языке. При наличии исследований с идентичными исходными данными отбирались более поздние публикации.

Результаты: Биомаркеры играют ключевую роль в понимании механизмов прогрессирования РПЖ, его диагностики и выбора тактики лечения. Современные исследования направлены на поиск молекулярных маркеров, которые позволят повысить специфичность и чувствительность диагностики, а также спрогнозировать агрессивность опухолевого процесса [5]. В последние годы особое внимание уделяется изучению генетических, эпигенетических, протеомных и метаболических изменений, сопровождающих развитие РПЖ [6-8].

В зависимости от стадии лечения и наличия заболевания используемые в современной практике биомаркеры делятся на диагностические, прогностические, терапевтические и биомаркеры прогрессирования.

Диагностические биомаркеры используются для раннего выявления заболевания. Наиболее известным и часто используемым в практической диагностике является простат-специфический антиген (ПСА), однако, несмотря на положительный опыт его использования, специфика данного антигена достаточно ограничена [9-12]. Учитывая последний фактор, были разработаны дополнительные тесты, среди которых наиболее успешно применяются на сегодняшний день следующие:

- Отношение свободного ПСА к общему уровню (Free-to-total PSA ratio);
- Индекс здоровья простаты (Prostate Health Index, PHI), который объединяет уровни нескольких форм ПСА;
- 4Kscore – тест, включающий четыре белка плазмы крови, связанных с РПЖ [12].

Прогностические биомаркеры помогают определить риск прогрессирования заболевания. Среди них наиболее активно и успешно используются:

- *BRCA1/BRCA2* – мутации, ассоциированные с агрессивными формами РПЖ.
- *HOXB13* – мутация, связанная с наследственными формами РПЖ.
- *PTEN* – потеря функции этого гена часто наблюдается при высокоаггрессивных опухолях [13-15].
- *Terapевтические биомаркеры* помогают оценить эффективность лечения и подобрать оптимальную терапию, например:
- *AR-V7* – сплайс-изоформа андрогенового рецептора, связанная с резистентностью к андроген-депривационной терапии.

– *ERG* – онкоген, связанный с хромосомными перестройками TMPRSS2-*ERG*, что может влиять на выбор терапии [16-17].

Биомаркеры прогрессирования используются для качественной оценки прогрессирования заболевания. Среди них можно отметить:

- Циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК) – их количество коррелирует с агрессивностью опухоли.
- Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA) – помогает выявлять мутации и отслеживать их изменения на протяжении лечения.
- miRNA (микроРНК) – регулируют экспрессию генов и могут быть индикатором прогрессии РПЖ [18-20].
- Современные методы анализа биомаркеров:** Для анализа биомаркеров используются высокоточные молекулярные технологии, включая:
- Секвенирование нового поколения (NGS) для выявления генетических изменений.
- Масс-спектрометрия для анализа белковых маркеров.
- Люминесцентные методы для количественного определения ДНК и РНК [21].

Использование биомаркеров позволяет улучшить стратификацию пациентов, прогнозировать ответ на терапию и осуществлять мониторинг характера развития заболевания или эффективности терапии. Например, мультигенные тесты (Decipher, Oncotype DX, ProLaris) используются для оценки риска биохимического рецидива и принятия решений о необходимости адьюvantной терапии [22].

Генетические биомаркеры, такие как мутации *BRCA1* и *BRCA2*, играют важную роль в прогнозе заболевания и подборе таргетной терапии [23]. Ряд исследований подтверждает, что у пациентов с указанными мутациями наблюдается более агрессивное течение опухоли и худший ответ на стандартное лечение. Одним из перспективных направлений для качественной терапии РПЖ является изучение транслокации *TMPRSS2-ERG*, которая связана с гормонозависимостью опухоли и может служить потенциальной терапевтической мишенью [24].

Эпигенетические изменения, включая гипометилирование промоторных областей генов, таких как *GSTP1*, рассматриваются как перспективные диагностические и прогностические маркеры [25]. Анализ профиля метилирования ДНК уже применяется в клинической практике и позволяет дифференцировать злокачественные и доброкачественные поражения предстательной железы. Современные исследования подтверждают, что эпигенетические модификации могут служить маркерами раннего выявления РПЖ и предсказывать риск рецидива [26].

Протеомные и метаболические биомаркеры, такие как α-метилацил-КоА рацемаза (AMACR) и уровень саркозина в моче, представляют интерес для ранней диагностики и мониторинга заболевания. Исследования последних лет показывают, что повышенная экспрессия AMACR связана с высокой агрессивностью опухоли, а изменения метаболического профиля, в частности снижение уровня цитрата и повышение концентрации саркозина, могут свидетельствовать о злокачественном процессе [27].

Метаболические биомаркеры и роль жирных кислот: Метаболические изменения играют важную роль в возникновении и прогрессии РПЖ, поэтому анализ липидного профиля является перспективным направлением диагностики. Ряд исследований подтвердил, что полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) омега-3, омега-6 и мононенасыщенные жирные кислоты (МНЖК) омега-9 оказывают влияние на воспалительные процессы, клеточный метаболизм и ангиогенез.

В частности, их влияние можно описать следующим образом:

Омега-3 жирные кислоты – альфа-линоленовая кислота (ALA, C18:3ω3), эйкозапентаеновая кислота (EPA, C20:5ω3), докозагексаеновая кислота (DHA, C22:6ω3) – обладают противовоспалительными и антиканцерогенными свойствами, подавляя активацию пути NF-κB и снижая уровень провоспалительных цитокинов [28–30]. Высокие концентрации DHA и EPA могут ингибировать ангиогенез опухоли, снижая активность факторов роста сосудистого эндотелия (VEGF) [31].

Омега-6 жирные кислоты – линолевая кислота (LA, C18:2ω6), гамма-линоленовая кислота (GLA, C18:3ω6), арахидоновая кислота (AA, C20:4ω6), докозапентаеновая кислота (DPA, C22:5ω6) – участвуют в синтезе провоспалительных медиаторов, способствующих опухолевому росту, таких как простагландины (PGE2) и лейкотриены. В частности, повышенные уровни AA и её метаболитов коррелируют с агрессивными формами РПЖ [32].

Омега-9 жирные кислоты – гексадециновая кислота (C16:1ω9), олеиновая кислота (C18:1ω9), мидовая кислота (C20:3ω9) – способны модулировать липидный

обмен и оказывать защитное действие на клетки предстательной железы. Высокие уровни олеиновой кислоты ассоциированы с пониженным риском развития агрессивного РПЖ, тогда как повышенная концентрация C16:1ω9 может быть маркером неблагоприятного прогноза [33].

Исследования липидных маркеров продолжаются, и их комбинированный анализ вместе с молекулярными биомаркерами (miRNA, ctDNA, протеомными маркерами) может улучшить стратификацию пациентов и персонализацию терапии.

Технология жидкостная биопсии на сегодняшний день является крайне перспективной в современной онкологической практике. Данная технология позволяет анализировать циркулирующие опухолевые клетки (CTCs), внеклеточную ДНК (ctDNA) и экзосомы, что особенно важно для мониторинга динамики заболевания и эффективности лечения. Анализ ctDNA позволяет выявлять мутации в опухолевых клетках и адаптировать терапию в реальном времени, что повышает персонализированный подход в лечении РПЖ [34].

Текущие исследования направлены на комбинированное использование различных классов биомаркеров и внедрение мультиомных подходов, объединяющих геномные, транскриптомные, протеомные и метаболические данные. Применение методов машинного обучения и искусственного интеллекта позволяет анализировать большие объемы данных и выявлять новые корреляции, улучшающие диагностику и прогнозирование заболевания. Интеграция этих технологий в клиническую практику может существенно изменить стратегию лечения РПЖ, минимизировать инвазивные методы диагностики и повысить точность персонализированного подхода [35].

Таблица 1 – Основные диагностические биомаркеры РПЖ

Биомаркер	Метод выявления	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	Примечания
PSA	Анализ крови	80-85	20-25	Широко используется, низкая специфичность, возможны ложноположительные результаты.
PCA3	Анализ мочи	65-75	90-95	Повышенная специфичность по сравнению с PSA, подходит для уточнения диагноза.
Prostate Health Index (PHI)	Комбинированный тест	70-75	90	Учитывает PSA, fPSA и [-2]proPSA; используется для прогнозирования агрессивности РПЖ.

При этом, существующие на сегодняшний день диагностические инструменты (как традиционные, так и новые) имеют как преимущества, так и ряд ощутимых недостатков (Таблица 1). PSA, несмотря на свою популярность, все чаще подвергается критике специалистами за низкую специфичность, что подтверждают недавние исследования, указывающие на высокий уровень ложноположительных результатов. Внедрение таких биомаркеров, как PCA3 и PHI, демонстрирует значительный прогресс. PCA3, в частности, выделяется своей высокой специфичностью (90-95%), что минимизирует гипердиагностику, особенно при низкорисковых формах РПЖ. Новизна заключается в растущей роли комбинированных подходов (PHI), которые используют несколько параметров для более точного диагностирования [36].

Прогностические биомаркеры, такие как BRCA1/2, занимают центральное место в персонализированной онкологии (Таблица 2). Исследования последних

лет показали, что пациенты с мутациями BRCA1/2 имеют худший прогноз, включая повышенный риск метастазирования и плохой ответ на стандартные методы лечения [31]. Эти открытия активно стимулируют разработку новых подходов к терапии, таких как использование ингибиторов PARP. TMPRSS2-ERG, являющийся транслокационным маркером, также получил значительное внимание в связи с его способностью дифференцировать агрессивные формы опухоли. Новизна этих маркеров заключается в их потенциале для предсказания агрессивного течения РПЖ, что помогает в принятии решений о тактике лечения [32].

Современные исследования подтверждают роль AMACR как ключевого протеомного маркера, связанного с прогрессированием опухолевого процесса [33]. Его высокая экспрессия коррелирует с увеличением инвазивности опухолей, что делает его полезным в качестве диагностического и прогностического маркера. Метаболические маркеры, такие как цитрат и саркозин, демон-

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

стрируют уникальный подход к изучению метаболизма опухолевых клеток (Таблица 3). В частности, снижение уровня цитрата связано с метаболическими изменениями, которые способствуют росту опухоли. Исследования, проведенные с 2014 по 2024 годы, показали, что сарко-

зин играет роль в трансформации РПЖ в более инвазивные формы, что открывает новые возможности для разработки метаболически направленных методов терапии. В отличие от использованных ранее, эти маркеры позволяют выявлять РПЖ на более ранних стадиях [34].

Таблица 2 – Прогностические биомаркеры РПЖ

Биомаркер	Тип маркера	Клиническая значимость	Примечания
BRCA1/2	Генетический	Связан с агрессивным течением и повышенным риском метастаз.	Рекомендуется тестирование у пациентов с семейным анамнезом.
TMPRSS2-ERG	Генетический	Прогностический маркер агрессивного течения.	Встречается у 40-50% случаев РПЖ.
GSTP1	Эпигенетический	Гиперметилирование ассоциировано с прогрессированием РПЖ.	Возможен в качестве диагностического маркера.

Таблица 3 – Протеомные и метаболомные биомаркеры

Биомаркер	Метод анализа	Клиническая значимость	Примечания
AMACR	Иммуногистохимия	Повышенная экспрессия связана с прогрессированием опухоли.	Может использоваться в диагностике и прогнозировании.
Цитрат	Масс-спектрометрия	Снижение уровня связано с опухолевыми изменениями.	Перспективный метаболический маркер.
Сарказин	Масс-спектрометрия	Повышение уровня связано с инвазивностью опухоли.	Предлагается для оценки прогрессирования.

Технологии жидкостной биопсии, включая анализ CTCs и ctDNA, представляют собой инновационный подход в онкологии (Таблица 4). Недавние исследования показали, что CTCs и ctDNA обладают высокой прогностической ценностью и могут использоваться для мониторинга прогрессирования заболевания в реальном времени [35]. Эти методы имеют минимальную инвазивность, что особенно важно для пациентов с множе-

ственными сопутствующими заболеваниями. Экзосомы, представляющие собой микроносители биомолекул, открывают возможности для комплексного анализа как белков, так и нуклеиновых кислот. Новизна технологии жидкостной биопсии заключается в способности выявлять минимальные остаточные заболевания и отслеживать эффективность лечения, что особенно актуально в эру персонализированной медицины [36].

Таблица 4 – Перспективные технологии анализа жидкостной биопсии

Биомаркер	Тип материала	Преимущества	Ограничения
Циркулирующие опухолевые клетки (CTCs)	Кровь	Отслеживание прогрессирования в реальном времени	Трудности выделения и анализа.
Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA)	Кровь	Высокая специфичность, минимальная инвазивность	Требует стандартизации методологии.
Экзосомы	Кровь, моча	Содержат множество биомаркеров	Сложность выделения и анализа.

Метabolиты эстрогенов часто являются надежными биомаркерами РПЖ, особенно 16α-гидроксиэстрон, повышенное содержание которого почти всегда связано с развитием данного ЗНО [37]. Патологии в развитии метabolитов эстрона активно влияют на процесс про-

лиферации клеток ПЖ, что в свою очередь, может стать причиной патогенеза РПЖ [38]. Поэтому анализ метabolитов эстрогенов, особенно при исследовании мочи, является надежным маркером наличия или отсутствия РПЖ у пациента (Таблица 5).

Таблица 5 – Клиническое значение изменения показателей биомаркеров метabolитов эстрогена

Метabolит	Тип материала	Клиническое значение
Эстроген	Моча, венозная кровь	Повышенные или пониженные показатели отклонения от референтных значений могут указывать на опухолевый патогенез.
Эстрадиол	Моча, венозная кровь	Значительные отклонения от референтных значений, в особенности при повышенном индексе, могут указывать на опухолевый патогенез.
2-гидроксиэстрон (2-OHE1)	Моча, венозная кровь	Пониженные показатели могут говорить о прогрессировании опухоли.
2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2)	Моча, венозная кровь	Повышенные показатели могут служить показателем наличия опухоли.
2-OHE1 + 2-OHE2	Моча, венозная кровь	Значительные повышенные или пониженные показатели отклонения от референтных значений могут указывать на опухолевый патогенез.
4-гидроксиэстрон (4-OHE1)	Моча, венозная кровь	Повышенные показатели могут говорить о прогрессировании опухоли.
16α-гидроксиэстрон (16α-OHE1)	Моча, венозная кровь	Повышенные или пониженные показатели отклонения от референтных значений могут указывать на опухолевый патогенез.
2-метоксиэстрон (2-OMeE1)	Моча, венозная кровь	Пониженные показатели могут говорить о наличии опухолевого процесса.
4-метоксиэстрон (4-OMeE1)	Моча, венозная кровь	Пониженные показатели могут говорить о прогрессировании опухоли.

Исследования подтверждают, что такие метabolиты, как 2-гидроксиэстрон (2-OHE1), 2-метоксиэстрон (2-

OMeE1), 4-метоксиэстрон (4-OMeE1) подавляют патологический митоз клеток, ограничивая их деление, в

то время как их избыток может негативно отказатья на репродуктивных функциях пациента [39]. При этом необходимо учитывать референтные значения, установленные для мужчин (Таблица 6). Анализ на данные маркеры проводится методом высокоэффективной жидкостной хромофотографии.

При этом результаты исследования H. Wang et al. 2017 года показывают, что повышенное содержание эстрadiола чаще всего может свидетельствовать не об онкологических патологиях, а нарушениях обмена веществ или наличии диабета. Но при наличии

дополнительных показателей в виде повышенного содержания 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) или отклонений от референтных значений показателей такого метаболита как 16α-гидроксиэстрон (16α-OHE1), данный фактор является серьезным показателем риска развития РПЖ [40] (Таблица 6).

В то же время стоит учитывать, что на результаты анализов могут влиять различного рода внешние факторы – сопутствующие заболевания, возраст, наличие или отсутствие вредных привычек, избыточная масса тела и т.д.

Таблица 6 – Референтные значения метаболитов эстрогена в моче для мужчин

Метаболит	Референтные значения
2-гидроксиэстрон (2-OHE1)	0,08-1,7
2-гидроксиэстрадиол (2-OHE2)	0,01-0,3
2-OHE1 + 2-OHE2	0,08-2,11
4-гидроксиэстрон (4-OHE1)	0,009-0,21
16α-гидроксиэстрон (16α-OHE1)	0,017-0,57
2-метоксиэстрон (2-OMeE1)	0,0-0,5
4-метоксиэстрон (4-OMeE1)	0,0003-0,003

Обсуждение: Приведенный анализ источников подтверждает ключевую роль биомаркеров в вопросах диагностики, прогнозирования и мониторинга РПЖ. В последние годы можно наблюдать тенденцию перехода от традиционного использования исключительно ПСА к комплексным мультиомным подходам, которые включают геномные, эпигенетические, протеомные и метаболические показатели. Подобный многоуровневый анализ дает возможность повысить точность выявления заболевания, снизить коэффициент ложноположительных результатов и улучшить стратификацию пациентов для персонализированной терапии.

Генетические и эпигенетические индикаторы, включая мутации BRCA1/2, HOXB13 и гиперметилирование GSTP1, ассоциируются с высокой агрессивностью опухоли и высоким риском метастазирования. Выявление этих индикаторов обосновывает необходимость индивидуального подхода к выбору тактики и лечения. Протеомные и метаболические маркеры, например AMACR, саркозин и изменения липидного профиля дают информацию о степени инвазивности опухоли и динамике ее прогрессирования, что позволяет обнаружить патологию на самых ранних стадиях.

Технология жидкостной биопсии, анализирующая циркулирующие опухолевые клетки и ctDNA, предоставляет возможности для непрерывного мониторинга и оценки терапевтического ответа при минимальной инвазивности. Комбинирование различных классов биомаркеров с алгоритмами машинного обучения и искусственного интеллекта способствует выявлению скрытых закономерностей и повышает диагностическую ценность данных.

Несмотря на прогресс, широкое внедрение новых биомаркеров в клиническую практику ограничено отсутствием стандартизации, высокой стоимостью и потребностью в специализированном оборудовании. Перспективные направления исследований включают оптимизацию диагностических протоколов, интеграцию мультиомных данных и формирование достовер-

ных референтных диапазонов, что позволит повысить точность прогнозирования, снизить риск гипердиагностики и улучшить качество жизни для пациентов с РПЖ.

Заключение: Результаты проведенного анализа подтверждают ключевую роль биомаркеров в диагностике и прогнозировании РПЖ. Генетические мутации, эпигенетические модификации, а также протеомные и метаболические изменения демонстрируют высокую корреляцию с агрессивностью опухоли, что открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечению. Современные методы, такие как жидкостная биопсия, позволяют повысить точность диагностики и мониторинга заболевания, минимизируя инвазивность процедур.

При этом стоит отметить, что, несмотря на значительный прогресс в вопросах методик диагностики и непрерывную техническую модернизацию, в области стандартизации и внедрения новых биомаркеров в клиническую практику до сих пор существует ряд проблем, требующих решения. Дальнейшее изучение вопросов биомаркировки, как в рамках мирового медицинского опыта, так и конкретных случаев, позволит значительно усовершенствовать методы диагностики, облегчить работу специалистов и улучшить качество жизни пациентов.

Список использованных источников:

1. Bergengren O., Pekala K.R., Matsoukas K., Fainberg J., Mungovan S.F., Bratt O., Bray F., Brawley O., Luckenbaugh A.N., Mucci L., Morgan T.M., Carlsson S.V. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review // Eur. Urol. – 2023. – Vol. 84 (2). – P. 191–206. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.04.021>
2. Rogowski P., Roach M. 3rd, Schmidt-Hegemann N.S., Trapp C., von Bestenbostel R., Shi R., Buchner A., Stief C., Belka C., Li M. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review // Radiat. Oncol. (London, England). – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 50. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01776-8>
3. Valle L.F., Lehrer E.J., Markovic D., Elashoff D., Levin-Epstein R., Karnes R.J., Reiter R.E., Rettig M., Calais J., Nickols N.G., Dessim R.T.,

- Spratt D.E., Steinberg M.L., Nguyen P.L., Davis B.J., Zaorsky N.G., Kishan A.U. A Systematic Review and Meta-analysis of Local Salvage Therapies After Radiotherapy for Prostate Cancer (MASTER) // Eur. Urol. – 2021. – Vol. 80 (3). – P. 280–292. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2020.11.010>
4. Riaz I.B., Naqvi S.A.A., He H., Asghar N., Siddiqi R., Liu H., Singh P., Childs D.S., Ravi P., Hussain S.A., Murad M.H., Boorjian S.A., Sweeney C., Van Allen E.M., Bryce A.H. First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis // JAMA Oncol. – 2023. – Vol. 9 (5). – P. 635–645. <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2022.7762>
5. Patell K., Kurian M., Garcia J.A., Mendiratta P., Barata P.C., Jia A.Y., Spratt D.E., Brown J.R. Lutetium-177 PSMA for the treatment of metastatic castrate resistant prostate cancer: a systematic review // Expert Rev Anticancer Ther. – 2023. – Vol. 23 (7). – P. 731–744. <https://doi.org/10.1080/14737140.2023.2213892>
6. Evangelista L., Zattoni F., Cassarino G., Artioli P., Cecchin D., Dal Moro F., Zucchetta P. PET/MRI in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2021. – Vol. 48 (3). – P. 859–873. <https://doi.org/10.1007/s00259-020-05025-0>
7. Vale C.L., Fisher D., Kneebone A., Parker C., Pearse M., Richaud P., Sargos P., Sydes M.R., Brawley C., Brihoum M., Brown C., Chabaud S., Cook A., Forcat S., Fraser-Browne C., Latorzeff I., Parmar M.K.B., Tierney J.F., ARTISTIC Meta-analysis Group. Adjuvant or early salvage radiotherapy for the treatment of localised and locally advanced prostate cancer: a prospectively planned systematic review and meta-analysis of aggregate data // Lancet (London, England). – 2020. – Vol. 396 (10260). – P. 1422–1431. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31952-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31952-8)
8. Menges D., Yebyo H.G., Sivec-Muniz S., Haile S.R., Barbier M.C., Tomonaga Y., Schwenkglenks M., Puhan M.A. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment // Eur. Urol. Oncol. – 2022. – Vol. 5 (6). – P. 605–616. <https://doi.org/10.1016/j.euro.2022.04.007>
9. Bandala-Jacques A., Castellanos Esquivel K.D., Pérez-Hurtado F., Hernández-Silva C., Reynoso-Noverón N. Prostate Cancer Risk Calculators for Healthy Populations: Systematic Review // JMIR Cancer. – 2021. – Vol. 7 (3). – Art. no. e30430. <https://doi.org/10.2196/30430>
10. Mori K., Mostafaei H., Sari Motlagh R., Pradere B., Quhal F., Laukhina E., Schuettfert V. M., Kramer G., Abufaraj M., Karakiewicz P.I., Kimura T., Egawa S., Shariat S. F. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis // BJU Int. – 2022. – Vol. 129 (4). – P. 423–433. <https://doi.org/10.1111/bju.15507>
11. Carthon B., Sibold H.C., Blee S., Pentz R.D. Prostate Cancer: Community Education and Disparities in Diagnosis and Treatment // Oncologist. – 2021. – Vol. 26 (7). – P. 537–548. <https://doi.org/10.1002/onco.13749>
12. Merriel S.W.D., Pocock L., Gilbert E., Creavin S., Walter F.M., Spencer A., Hamilton W. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients // BMC Med. – 2022. – Vol. 20 (1). – Art. no. 54. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02230-y>
13. Brethauer M., Wieszczy P., Løberg M., Kaminski M.F., Werner T.F., Helsingin L.M., Mori Y., Holme Ø., Adamo H.O., Kalager M. Estimated Lifetime Gained With Cancer Screening Tests: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials // JAMA Intern. Med. – 2023. – Vol. 183 (11). – P. 1196–1203. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.3798>
14. Cui H., Zhang W., Zhang L., Qu Y., Xu Z., Tan Z., Yan P., Tang M., Yang C., Wang Y., Chen L., Xiao C., Zou Y., Liu Y., Zhang L., Yang Y., Yao Y., Li J., Liu Z., Yang C., Zhang B. Risk factors for prostate cancer: An umbrella review of prospective observational studies and mendelian randomization analyses // PLoS Med. – 2024. – Vol. 21 (3). – Art. no. e1004362. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004362>
15. Tsydenova I.A., Ibragimova M.K., Tsyganov M.M., Litviakov N.V. Human papillomavirus and prostate cancer: systematic review and meta-analysis // Sci. Rep. – 2023. – Vol. 13 (1). – Art. no. 16597. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-43767-7>
16. Bakavicius A., Marra G., Macek P., Robertson C., Abreu A.L., George A.K., Malavaud B., Coloboy P., Rischmann P., Moschini M., Rastinehad A.R., Sidana A., Stabile A., Tourinho-Barbosa R., de la Rosette J., Ahmed H., Polascik T., Cathelineau X., Sanchez-Salas R. Available evidence on HIFU for focal treatment of prostate cancer: a systematic review // Int. Braz. J. Urol. – 2022. – Vol. 48 (2). – P. 263–274. <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2021.0091>
17. Zhu Z., Zhou Y., Li H., Xu W., Wang T., Liu J., Jiang H. Research trends and hotspots in prostate cancer associated exosome: a bibliometric analysis // Front. Oncol. – 2023. – Vol. 13. – Art. no. 1270104. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1270104>
18. Sargsyan A., Dubasi H.B. Milk Consumption and Prostate Cancer: A Systematic Review // World J. Men's Health. – 2021. – Vol. 39 (3). – P. 419–428. <https://doi.org/10.5534/wjmh.200051>
19. Lenfant L., Leon P., Cancel-Tassin G., Audouin M., Staerman F., Rouprét M., Cussenot O. Testosterone replacement therapy (TRT) and prostate cancer: An updated systematic review with a focus on previous or active localized prostate cancer // Urol. Oncol. – 2020. – Vol. 38 (8). – P. 661–670. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.04.008>
20. Hopstaken J.S., Bomers J.G.R., Sedelaar M.J.P., Valerio M., Fütterer J.J., Rovers M.M. An Updated Systematic Review on Focal Therapy in Localized Prostate Cancer: What Has Changed over the Past 5 Years? // Eur. Urol. – 2022. – Vol. 81 (1). – P. 5–33. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.005>
21. Acharya P., Mathur M. Prostate cancer risk in patients with melanoma: A systematic review and meta-analysis // Cancer Med. – 2020. – Vol. 9 (10). – P. 3604–3612. <https://doi.org/10.1002/cam4.2995>
22. Moghul M., Cazzaniga W., Croft F., Kinsella N., Cahill D., James N.D. Mobile Health Solutions for Prostate Cancer Diagnostics-A Systematic Review // Clin. Pract. – 2023. – Vol. 13 (4). – P. 863–872. <https://doi.org/10.3390/clinpract13040078>
23. Singh K., Jamshidi N., Zomer R., Piva T.J., Mantri N. Cannabinoids and Prostate Cancer: A Systematic Review of Animal Studies // Int. J. Mol. Sci. – 2020. – Vol. 21 (17). – Art. no. 6265. <https://doi.org/10.3390/ijms21176265>
24. Miszczyk M., Rajwa P., Yanagisawa T., Nowicka Z., Shim S.R., Laukhina E., Kawada T., von Deimling M., Pradere B., Rivas J.G., Gandaglia G., van den Bergh R.C.N., Goldner G., Supiot S., Zilli T., Trinh Q.D., Nguyen P. L., Briganti A., Ost P., Ploussard G., Shariat S.F. The Efficacy and Safety of Metastasis-directed Therapy in Patients with Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Studies // Eur. Urol. – 2024. – Vol. 85 (2). – P. 125–138. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2023.10.012>
25. Hao Q., Wu Y., Vadgama J.V., Wang P. Phytochemicals in Inhibition of Prostate Cancer: Evidence from Molecular Mechanisms Studies // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12 (9). – Art. no. 1306. <https://doi.org/10.3390/biom12091306>
26. Wang L., Paller C.J., Hong H., De Felice A., Alexander G.C., Brawley O. Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis // JAMA Oncol. – 2021. – Vol. 7 (3). – P. 412–420. <https://doi.org/10.1001/jamaonc.2020.6973>
27. Saule L., Radzina M., Liepa M., Roznere L., Lioznovs A., Ratniece M., Mamis E., Vjaters E. Recurrent Prostate Cancer Diagnostics with 18F-PSMA-1007 PET/CT: A Systematic Review of the Current State // Diagnostics (Basel, Switzerland). – 2022. – Vol. 12 (12). – Art. no. 3176. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12123176>
28. Yanagisawa T., Rajwa P., Thibault C., Gandaglia G., Mori K., Kawada T., Fukuoka W., Shim S.R., Mostafaei H., Motlagh R.S., Quhal F., Laukhina E., Pallauf M., Pradere B., Kimura T., Egawa S.,

- Shariat S.F. Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // Eur. Urol. – 2022. – Vol. 82 (6). – P. 584–598. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.08.002>
29. Matsukawa A., Yanagisawa T., Bekku K., Kardoust Parizi M., Laukhtina E., Klemm J., Chiujdea S., Mori K., Kimura S., Fazekas T., Miszczyk M., Miki J., Kimura T., Karakiewicz P.I., Rajwa P., Shariat S.F. Comparing the Performance of Digital Rectal Examination and Prostate-specific Antigen as a Screening Test for Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis // Eur. Urol. Oncol. – 2024. – Vol. 7 (4). – P. 697–704. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.12.005>
30. Marotte D., Chand-Fouche M. E., Boulahssass R., Hannoun-Levi J.M. Irradiation of localized prostate cancer in the elderly: A systematic literature review // Clin. Translat. Radiat. Oncol. – 2022. – Vol. 35. – P. 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2022.04.006>
31. Ma J., Xu W., Chen R., Zhu Y., Wang Y., Cao W., Ju G., Ren J., Ye X., He Q., Chang Y., Ren S. Robotic-assisted versus laparoscopic radical prostatectomy for prostate cancer: the first separate systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and non-randomised studies // Int. J. Surg. – 2023. – Vol. 109 (5). – P. 1350–1359. <https://doi.org/10.1097/JJS.0000000000000193>
32. Wenzel M., Nocera L., Colìà Ruvo C., Würnschimmel C., Tian Z., Shariat S. F., Saad F., Tilki D., Graefen M., Kluth L. A., Briganti A., Mandel P., Montorsi F., Chun F.K.H., Karakiewicz P. I. Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis // Prost. Cancer Prost. Dis. – 2022. – Vol. 25 (2). – P. 139–148. <https://doi.org/10.1038/s41391-021-00395-4>
33. Le Guevelou J., Chirila M.E., Achard V., Guillemin P.C., Lorton O., Uiterwijk J.W.E., Dipasquale G., Salomir R., Zilli T. Combined hyperthermia and radiotherapy for prostate cancer: a systematic review // Int. J. Hyperthermia. – 2022. – Vol. 39 (1). – P. 547–556. <https://doi.org/10.1080/02656736.2022.2053212>
34. Castro-Espin C., Agudo A. The role of diet in prognosis among cancer survivors: a systematic review and meta-analysis of dietary patterns and diet interventions // Nutrients. – 2022. – Vol. 14 (2). – Art. no. 348. <https://doi.org/10.3390/nu14020348>
35. 33Al-Fayez S., El-Metwally A. Cigarette smoking and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies // Tobacco Ind. Dis. – 2023. – Vol. 21. – P. 19. <https://doi.org/10.18332/tid/157231>
36. D'Ecclesiis O., Pastore E., Gandini S., Caini S., Marvaso G., Jereczek-Fossa B.A., Corrao G., Raimondi S., Bellerba F., Ciceri S., Latella M., Cavalcabò N.B., Bendinelli B., Saieva C., Fontana M., Gnagnarella P. Association between alcohol intake and prostate cancer mortality and survival // Nutrients. – 2023. – Vol. 15 (4). – Art. no. 925. <https://doi.org/10.3390/nu15040925>
37. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Метаболические изменения у пациентов с раком предстательной железы при андроген-депривационной терапии // Сахарный диабет. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 192–200 [Peshkov M.N., Peshkova G.P., Reshetov I.V. Metabolicheskie izmeneniya u pacientov s rakom predstatel'noj zhelezы pri androgen-deprivacionnoj terapii // Saxarnyj diabet. – 2020. – Т. 23, № 2. – С. 192–200 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.14341/DM10343>
38. Грицкевич Е.Ю., Демидова Т.Ю., Быстров А.А., Матуров М.Р. Онкоэндокринология: метаболические последствия андрогендепривационной терапии рака предстательной железы агонистами ЛГРГ // Эксперимент. Клин. уrol. – 2020. – № 3. – С. 43–49 [Grickevich E.Yu., Demidova T.Yu., Bystrov A.A., Maturov M.R. Onkoendokrinologiya: metabolicheskie posledstviya androgendeprivacionnoj terapii raka predstatel'noj zhelezы agonistami LGRG // Eksperiment. Klin. urol. – 2020. – № 3. – С. 43–49 (in Russ.)]. <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2020-12-3-43-49>
39. Schaufelberger S.A., Schaettin M., Azzarito G., Rosselli M., Leeners B., Dubey R.K. 2-Methoxyestradiol, an Endogenous 17 β -Estradiol Metabolite, Induces Antimitogenic and Apoptotic Actions in Oligodendroglial Precursor Cells and Triggers Endoreduplication via the p53 Pathway // Cells. – 2024. – Vol. 13 (13). – Art. 1086. <https://doi.org/10.3390/cells13131086>
40. Wang H., Zhou R., Sun L., Xia J., Yang X., Pan C., Huang N., Shi M., Bin J., Liao Y., Liao W. TOP1MT deficiency promotes GC invasion and migration via the enhancements of LDHA expression and aerobic glycolysis // Endocrine-Related Cancer. – 2017. – Vol. 24 (11). – P. 565–578. <https://doi.org/10.1530/erc-17-0058>

АНДАТАПА

БИОХИМИЯЛЫҚ МАРКЕРЛЕР ЖӘНЕ ОЛАРДЫҢ ҚҰЫҚ АСТЫ БЕЗІ ОБЫРЫНЫң ҮДЕУІНДЕГІ МАҢЫЗЫ: ӘДЕБИЕТКЕ ШОЛУ

Г.М. Камашева¹, Н.А. Кабилдина¹

¹«Қарағанды медицина университеті» ҚеАҚ, Қарағанды, Қазақстан Республикасы

Озекмілігі: Құық асты безінің обыры (ҚАБО) ерлер арасында кең таралған аурулардың бірі болып табылады, оның ағымы мен үдеуінде маңызды рол атқаратын жасақ биомаркерлердің іздеу озекті мәнге ие. Заманауи технологиялардың қолдану ерте диагностикалау, болжас жасау және дербестендірілген ем жүргізу мүмкіндіктерін ашады. Мақалада ҚАБО-ны диагностикалау, болжасмадау және ауру динамикасын бақылауда қолданылатын биохимиялық маркерлердегі шолу жасалған.

Зерттеудің мақсаты: ҚАБО үдеуімен байланысты биомаркерлердің зерттеудегі соңғы жетістіктерді, сондай-ақ олардың диагностикадағы, болжас жасаудағы және ем жүргізу дегі ролін талдау.

Тәсілдер: 2019-2024 жылдар аралығында жарияланған гылыми еңбектерге жүйелі шолу жүргізілді. Материалдарды іріктеу кезінде PubMed, Scopus және Web of Science деректер базалары пайдаланылды. Қарастырылған мақалаларға молекулалық биомаркерлер, әпигенетикалық зерттеулер, протеомика, метаболомика және сүйік биопсия технологиялары бойынша зерттеулер енгізілді.

Нәтижелері: Биомаркерлер ҚАБО үдеу механизмдерін түсінуде, оны диагностикалауда және ем тәжірибелерде маңызды рол атқарады. Қазіргі зерттеулер диагностика сезімталдығы мен ерекшелігін арттыруға, сондай-ақ ісіктің агрессивтілігін болжауға мүмкіндік беретін молекулалық маркерлердің анықтауга бағытталған. Соңғы жылдардың ҚАБО дамуына байланысты генетикалық, әпигенетикалық, протеомикалық өзгерістерге ерекше көңіл болынуде. Үдеудің диагностикалық, болжасмадық және терапиялық маркерлері жан-жақты қарастырылды.

Қорытынды: Жүргізілген талдау нәтижесінде ҚАБО-ны диагностикалау мен болжасмадауда биомаркерлердің негізгі ролін растайды. Генетикалық мутациялар, әпигенетикалық модификациялар, сондай-ақ протеомдық және метаболикалық

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

о з г е р і с т е р ісіктің агрессивтілігімен жогары корреляция көрсетіп, емдеудің дербестендірілген тәсілдерін дамытуға жаңа мүмкіндіктер ашады. Сұйық биопсия сияқты заманауы әдістер диагностиканың дөлдігін және ауруды бақылауды арттырып, инвазиялық процедураларды азайтуға мүмкіндік береді. Дегенмен, диагностика әдістеріндегі айтартықтай жетістіктерге және техникалық мүмкіндіктердің үздіксіз дамуына қарамастан, олі де шешімін таптаған бірқатар мәселелер бар. Биомаркерлерді әлемдік медициналық тәжірибе аясында да, нақты клиникалық жағдайларда да терең зерттеу диагностикалық әдістерді жетілдіруге, мамандардың жұмысын жеңілдетуге және науқастардың омір сапасын жақсартуға мүмкіндік береді.

Түйін сөздер: құық асты безінің обыры, биомаркерлер, диагностика, үдеу, сұйық биопсия, мультиомдық зерттеулер, дербестендірілген медицина.

ABSTRACT

BIOCHEMICAL MARKERS AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE PROGRESSION OF PROSTATE CANCER: A LITERATURE REVIEW

G.M. Kamashova¹, N.A. Kabildina¹

¹Karaganda Medical University, Karaganda, the Republic of Kazakhstan

Relevance: Prostate cancer (PCa) is one of the most common malignancies in men, and the search for new biomarkers involved in its course and progression is of key importance. The use of modern technologies opens up prospects for early diagnosis, prognosis, and personalized treatment. This article presents a review of biochemical markers used in the diagnosis, prognosis, and monitoring of PCa progression.

The study aimed to analyze recent advances in the study of biomarkers associated with the progression of PCa, as well as their role in diagnosis, prognosis, and treatment.

Methods: A systematic review of scientific publications from the last five years (2019–2024) was conducted. The following electronic databases were used: PubMed, Scopus, and Web of Science. The review included studies on molecular biomarkers, epigenetic research, proteomics, metabolomics, and liquid biopsy technologies.

Results: Biomarkers play a crucial role in understanding the mechanisms of PCa progression, its diagnosis, and treatment strategy selection. Current research focuses on identifying molecular markers that can improve the specificity and sensitivity of diagnosis, as well as predict tumor aggressiveness. In recent years, particular attention has been paid to genetic, epigenetic, proteomic, and metabolic alterations associated with the development of PCa. Diagnostic, prognostic, and therapeutic biomarkers of progression are thoroughly examined.

Conclusion: The analysis confirms the key role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of PCa. Genetic mutations, epigenetic modifications, as well as proteomic and metabolic changes demonstrate a strong correlation with tumor aggressiveness, opening new opportunities for a personalized approach to treatment. Modern methods, such as liquid biopsy, improve the accuracy of diagnosis and disease monitoring while minimizing invasiveness. However, despite significant progress in diagnostic methods and continuous technological advancements, several challenges remain unresolved. Further in-depth study of biomarkers, both in global medical practice and in specific clinical cases, will significantly enhance diagnostic methods, facilitate specialist work, and improve patients' quality of life.

Keywords: prostate cancer, biomarkers, diagnosis, progression, liquid biopsy, multi-omics studies, personalized medicine.

Прозрачность исследования: Авторы несут полную ответственность за содержание данной статьи.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Вклад авторов: вклад в концепцию, научный дизайн – Кабилдина Н.А.; исполнение заявленного научного исследования – Камашева Г.М.; интерпретация заявленного научного исследования, создание научной статьи – Кабилдина Н.А., Камашева Г.М.

Сведения об авторах:

Камашева Г.М. (корреспондирующий автор) – докторант 2 года обучения специальности «Медицина», НАО «Карагандинский Медицинский Университет», Караганда, Республика Казахстан, тел. +77077187070, e-mail: kamashova@qmu.kz, ORCID: 0009-0005-0333-4369;

Кабилдина Н.А. – к.м.н., Ассоциированный профессор, заведующая кафедрой онкологии и лучевой диагностики НАО «Карагандинский Медицинский Университет», тел. +77015338259, e-mail: Kabildina@qmu.kz, ORCID: 0000-0002-5616-1829.

Адрес для корреспонденции: Камашева Г.М., НАО «Карагандинский Медицинский Университет», ул. Гоголя 40, Караганда 100000, Казахстан.