

Ассоциация экспрессии генов рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (*PDGFRA* и *PDGFRB*) с биохимическим рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

М.Ю. Шкурников, Б.Я. Алексеев

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Максим Юрьевич Шкурников mshkurnikov@imscs.msu.ru

Проведен метаанализ результатов профилирования транскриптома образцов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии у пациентов без метастатического поражения лимфатических узлов. Показана взаимосвязь экспрессии рецепторов фактора роста тромбоцитов альфа и бета (*PDGFRA* и *PDGFRB*), ассоциированных с лимфогенным метастазированием, с вероятностью и временем наступления биохимического рецидива.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лимфатический узел, метод опорных векторов, биохимический рецидив

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-45-50

Expression of platelet-derived growth factor alpha and beta genes *PDGFRA* and *PDGFRB* associated with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy

M. Yu. Shkurnikov, B. Ya. Alekseev

P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiology Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

We performed genome-wide transcriptome meta-analysis of prostate cancer samples after radical prostatectomy of patients without lymph node metastasis. Significant associations were determined between expression of platelet-derived growth factor alpha and beta genes (*PDGFRA* and *PDGFRB*) and probability and time of onset of biochemical recurrence.

Key words: prostate cancer, lymph node, support vector machine, biochemical recurrence

Метастатическое поражение лимфатических узлов (ЛУ) является неблагоприятным прогностическим фактором при раке предстательной железы (РПЖ) [1]. Так, у 75 % пациентов с поражением ЛУ разовьются метастазы в кости в течение 5 лет независимо от лечения [2].

Гистологическое исследование для обнаружения метастазов рака в ЛУ сопряжено с вероятностью ошибки, а именно ложноотрицательного ответа. Прежде всего это связано с невозможностью тотального изучения ЛУ [3]. Показано, что экстенсивное изучение ЛУ на серийных или пошаговых срезах с использованием иммуногистохимических реакций повышает частоту выявления метастазов и/или изолированных опухолевых клеток (ОК). Однако такой подход связан с увеличением затрат при относительно низком росте диагностических показателей [4].

Метастазирование – комплексный процесс, в ходе которого ОК мигрируют из первичной опухоли, проникают в циркуляторное русло и впоследствии

задерживаются в отдаленных органах (чаще в печени и легких) или в ЛУ, где и дают начало метастазу. Обсуждается несколько возможных механизмов диссеминации ОК: инвазия в окружающие ткани, метастазирование в отдаленные органы через опухолюндуцированные кровеносные капилляры и метастазирование через опухолюссоциированные лимфатические капилляры сначала в сторожевые, а затем и в отдаленные ЛУ, и оттуда в отдаленные органы. Несмотря на то что клиническая значимость поражения ЛУ очевидна [1], мало что известно о молекулярных механизмах, способствующих диссеминации ОК через лимфатические капилляры в сторожевые ЛУ и далее. Традиционно лимфатическим капиллярам отводится пассивная роль в процессе метастазирования ОК в ЛУ. Предполагается, что ОК попадают в лимфатические капилляры вместе с током интерстициальной жидкости [5] за счет их более высокой проницаемости по сравнению с кровеносными капиллярами и отсутствия целостной базальной мембраны [6]. Открытие в 1996 г. факторов роста эндотелия сосудов

С и D (VEGF-C и VEGF-D) и их рецептора VEGFR-3 на поверхности эндотелиальных клеток лимфатических сосудов позволило по-новому взглянуть на механизмы лимфогенного метастазирования [7]. Было показано, что VEGF-C (совместно с VEGF-D) вызывает опухолю-индуцированный лимфангиогенез в ксенотранспланта-тах и трансгенных мышинных опухолевых моделях с последующим метастазированием в сторожевые ЛУ [8–11]. Экспрессия VEGF-C клетками РПЖ коррелирует с наличием метастазов в ЛУ. Кроме того, высокая экспрес-сия VEGF-C клетками РПЖ коррелирует с высокой плотностью лимфатических капилляров в строме опу-холи [11]. Тем не менее в мышинной модели РПЖ чело-века было показано, что подавление экспрессии как VEGF-C, так и VEGFR-3 в клетках опухоли хотя и при-водит к более чем 10-кратному снижению плотности лимфатических капилляров в ее строме, но не снижает количество метастазов в ЛУ. Данный факт позволяет сделать вывод о том, что для лимфогенного метастази-рования РПЖ достаточно и предсуществующих лимфа-тических капилляров [12].

Цель исследования – оценка взаимосвязи экспрес-сии генов, ассоциированных с лимфогенным метаста-зированием, с биохимическим рецидивом (БХР) РПЖ у пациентов после радикальной простатэктомии без вовлечения ЛУ.

Материалы и методы

Оценку совокупной прогностичности генов, ассо-циированных с неоплимогенезом, осуществляли с при-менением методики на основе метода опорных векто-ров [13]. Из публично доступных микрочиповых наборов данных была создана метавыборка, включаю-щая в качестве обучающей выборку GSE46602 [14], в качестве контрольной – выборку GSE10645 [15]. В обучающей выборке для оценки уровней экспрессии использовали микрочипы Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 Array, в контрольной – Illumina DASL Assay. В обучающей выборке не обнаружено метастазов в ЛУ ни у одного пациента. В тестовой выборке доля пациентов с поражением ЛУ составляла <20 % и не раз-личалась в когортах с БХР и без него. Клиническая ха-рактеристика пациентов представлена в табл. 1.

Список генов, ассоциированных с лимфогенным метастазированием, был сформирован на основе ана-лиза публикаций [12, 16–20] и включал следующие гены: *VEGFC*, *VEGFD*, *VEGFR3*, *VEGFR2*, *NRP2*, *VEGFA*, *NRP1*, *IGF1*, *IGF2*, *IGF1R*, *HGF*, *KIT*, *ANGPT1*, *ANGPT2*, *TEK*, *IL7*, *IL7R*, *EFNB2*, *EFNB4*, *PDGFB*, *PDGFRA*, *PDGFRB*, *GHI*, *GHR*, *ADM*, *FGFR3*.

При оценке совокупной прогностичности пар ге-нов на основе обучающей выборки строили бинарный линейный классификатор, при этом применяли метод опорных векторов [21] (подробнее см. в [13]). В каче-стве основного параметра, оценивающего качество

работы классификатора, использовали показатель AUC (area under curve, площадь под ROC-кривой). Классификатор признавали удовлетворительным, если в обучающей выборке значение AUC было не ме-нее 0,8, а в контрольной – не менее 0,6.

На завершающем этапе анализа качество класси-фикаторов оценивали в тестовой выборке, образцы которой не использовались при построении класси-фикатора. Для тестовой выборки строили, в частно-сти, кривые выживаемости Каплана–Майера и оце-нивали статистическую значимость их расходимости. Для оценки статистической значимости различий применяли *log-rank*-тест; приводимые ниже уровни статистической значимости (*p*-value) являются двусто-ронними.

Результаты

Анализ обучающей выборки показал, что индиви-дуальная экспрессия только одного гена обладает AUC >0,8: *PDGFRB* (чувствительность 0,77, специфичность 0,93). Построение классификаторов на основе экс-прессии пар генов позволило выявить 14 пар с AUC >0,8. Наиболее информативные пары генов представ-лены в табл. 2.

Анализ контрольной выборки показал, что все гены неоплимогенеза обладают низкой предсказательной силой. Наиболее информативным показателем прогно-за БХР является экспрессия гена *PDGFRA* (чувствитель-ность 0,5, специфичность 0,7, AUC 0,61) (рис. 1).

Предсказательной силой с AUC >0,6 обладали 2 из 14 пар генов, выявленных в обучающей выборке. В дополнение к ним еще 4 пары продемонстрировали значимое расхождение кривых Каплана–Майера для безрецидивной выживаемости (табл. 3, рис. 2).

Обсуждение

Было выявлено, что среди генов неоплимогенеза наибольшей индивидуальной прогностической цен-ностью в качестве предиктора БХР в обучающей вы-борке являлся ген *PDGFRB*, однако в тестовой вы-борке он показал худшую предсказательную силу, а наиболее информативным оказался ген *PDGFRA*. Рецепторы, кодируемые этими генами, и их лиганды играют ключевую роль в качестве регуляторов клеточ-ного роста и деления и оказывают значительное влия-ние на раковые клетки и опухолевое окружение. Было показано, что при РПЖ лиганд PDGF-D может быть вовлечен в остекластическую дифференцировку и развитие костных метастазов [22]. Высокий уровень PDGFR-B в опухолевой строме и неопухолевой ткани предстательной железы при РПЖ был ассоциирован с более короткой опухолеспецифичной выживаемо-стью [23]. И хотя применение ингибиторов рецепто-ров PDGF не было связано с улучшением выживае-мости пациентов при РПЖ, а в некоторых случаях

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the patients

Характеристика Characteristic	Обучающая выборка Training sample		Контрольная выборка Control sample	
	без БХР (n = 14) without BR (n = 14)	с БХР (n = 22) with BR (n = 22)	без БХР (n = 195) without BR (n = 195)	с БХР (n = 200) with BR (n = 200)
Возраст, лет Age, years	61,9 ± 5,2	62,4 ± 6,3	65,3 ± 6,4	65,6 ± 6,4
Период наблюдения/время наступления БХР, лет Follow-up duration/time of BR, years	5,0 ± 1,6	2,0 ± 1,9	11,6 ± 3,1	2,7 ± 2,1
Предоперационный уровень простатического специфического антигена, нг/мл Preoperative prostate-specific antigen level, ng/ml	12,0 ± 5,1	22,1 ± 10,6	11,9 ± 13,3	18,8 ± 22,5
Сумма баллов по шкале Глисона: Total Gleason score:				
4	1	0	2	7
5	5	2	44	72
6	6	3	110	27
7	1	14	16	87
8	0	3	22	7
9	1	0	1	7
10	0	0	2	72
Стадия: Stage:				
pT2a	3	0	111	54
pT2c	10	6	111	54
pT3a	1	7	43	45
pT3b	0	9	20	54
pTxN ⁺	0	0	21	47
Край резекции: Resection margin:				
отрицательный negative	12	8	н/д n/a	н/д n/a
положительный positive	2	14	н/д n/a	н/д n/a

Примечание. БХР – биохимический рецидив; н/д – нет данных.
Note. BR – biochemical recurrence; n/a – data not available.

даже ускоряло развитие распространенных форм РПЖ [24], не исключается прогностическое значение этих маркеров для выбора тактики ведения пациентов с РПЖ.

Ранее была изучена прогностическая роль рецептора PDGFR-В и его лигандов PDGF-В и PDGF-Д в когорте из 535 пациентов после простатэктомии. Экспрессию указанных лигандов оценивали в неопластической ткани и окружающей строме. Повышенная экспрессия рецептора PDGFR-В была отмечена в доброкачественной гиперпластической ткани и опухолеассоциированной строме, но не в эпителии, а уровень белка коррелировал с клиническим рецидивом (отношение рисков 2,17; $p = 0,010$) и БХР (отношение рисков 1,58; $p = 0,002$) [25]. Однако в представленном нами исследовании показано, что единовременная оценка экспрессии

PDGFRA и PDGFRB позволяет достичь более высоких значений AUC, чем оценка экспрессии каждого гена в отдельности. При этом в двухфакторной модели с более высокой вероятностью развития рецидива коррелируют более высокая экспрессия PDGFRB и более низкая экспрессия PDGFRA. Несмотря на то что оба рецептора обеспечивают проведение митогенных сигналов, рецептор PDGFR-В, по-видимому, в значительно большей степени, чем PDGFR-А, связан с трансформацией клеток [26]. Поскольку рецепторы PDGFR-А и PDGFR-В могут образовывать гомо- и гетеродимеры при проведении сигналов от своих лигандов, вероятно, что более высокая экспрессия PDGFRB при более низкой экспрессии PDGFRA обеспечивает образование большего количества гомодимеров PDGFR-В с более высоким трансформирующим потенциалом, что объяснило бы

Таблица 2. Статистические характеристики лучших классификаторов в обучающей выборке

Table 2. Statistic characteristics of the best classifiers in the training sample

Ген 1 Gene 1	Ген 2 Gene 2	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	AUC
PDGFRB	IGF2	0,71	0,95	0,89
PDGFRB	TEK	0,86	0,86	0,89
PDGFRB	FLT4	0,86	0,86	0,87
PDGFB	IGF1R	0,86	0,86	0,87
PDGFRB	PDGFRA	0,50	0,95	0,87
PDGFRB	PDGFB	0,64	0,91	0,87
PDGFRB	IGF1R	0,79	0,86	0,86
PDGFRB	IGF1	0,71	0,86	0,86
PDGFRB	KDR	0,64	0,86	0,86
IGF1R	TEK	0,79	0,82	0,84
FLT4	IGF1R	0,64	0,86	0,82
PDGFB	FLT4	0,64	0,77	0,82
KDR	IGF1R	0,36	0,95	0,80
PDGFB	IGF2	0,43	0,95	0,80

Примечание. AUC – площадь под ROC-кривой.

Note. AUC – area under the ROC-curve.

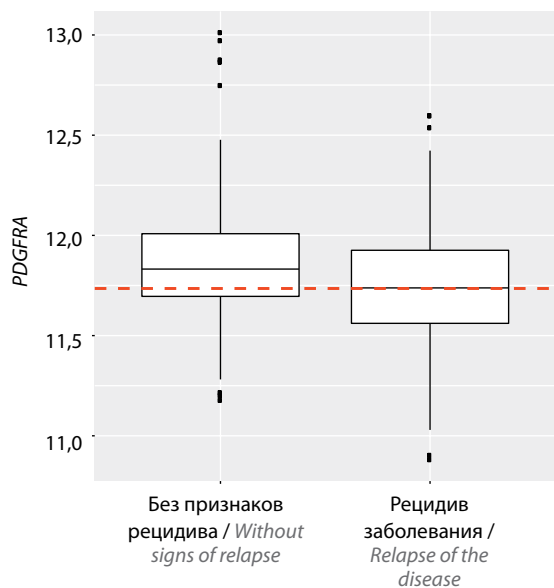


Рис. 1. Экспрессия гена PDGFRA в контрольной выборке
Fig. 1. PDGFRA gene expression in the control sample

наблюдаемые прогностические тенденции в данной паре генов.

Также с высоким показателем AUC в отношении БХР оказалась пара генов PDGFRB и IGF1. Ранее была

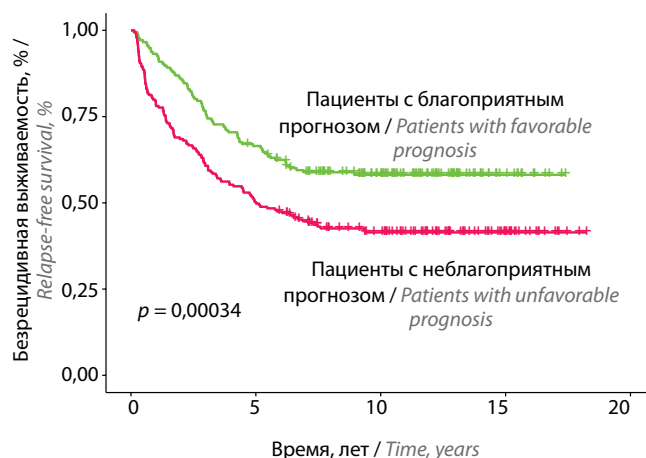


Рис. 2. Кривые Каплана–Мейера, построенные на основании экспрессии генов PDGFRA и PDGFRB в образцах контрольной выборки
Fig. 2. Kaplan–Meier curves plotted based on PDGFRA and PDGFRB genes expression in the samples of the control sample

описана возможная сеть взаимодействий IGF1 и PDGF-BB при РПЖ [27]. Ген IGF1 кодирует инсулиноподобный фактор роста 1, сигнальный путь которого связан с метаболизмом, гомеостазом глюкозы, клеточным ростом, делением и дифференцировкой, а также апоптозом, при этом ось IGF может быть вовлечена в развитие ряда опухолей, включая РПЖ [28].

Таблица 3. Статистические характеристики лучших классификаторов в контрольной выборке

Table 3. Statistical characteristics of the best classifiers in the control sample

Ген 1 Gene 1	Ген 2 Gene 2	Чувствительность Sensitivity	Специфичность Specificity	AUC	p для кривых Каплана–Майера p for the Kaplan–Meier curves
<i>PDGFRA</i>	<i>PDGFRB</i>	0,53	0,64	0,63	0,0003
<i>PDGFRB</i>	<i>IGF1</i>	0,58	0,61	0,60	0,0002
<i>PDGFB</i>	<i>FLT4</i>	0,60	0,53	0,60	0,01
<i>IGF1R</i>	<i>PDGFB</i>	0,69	0,44	0,58	0,01
<i>PDGFB</i>	<i>IGF2</i>	0,65	0,46	0,57	0,05
<i>IGF1R</i>	<i>FLT4</i>	0,62	0,49	0,56	0,04

Было отмечено, что ряд однонуклеотидных полиморфизмов гена *IGF1* связан с развитием более распространенных форм РПЖ и более высокой вероятностью БХР [29]. Экспрессия рецептора IGF1 (*IGF1R*) была достоверно повышена в опухолевой ткани РПЖ при сумме баллов по шкале Глисона 3 и 4 относительно доброкачественной ткани, однако при сумме баллов по шкале Глисона 5 эти различия уже не были достоверными, кроме того, данный рецептор не являлся предиктором БХР при РПЖ. Количество самого лиганда *IGF1* в крови пациентов с РПЖ в этом исследовании также не было предиктором БХР [28]. Однако в указанном исследовании изучали экспрессию белковых продуктов генов *IGF1* и *IGF1R*, а в нашем анализе оценивали уровень экспрессии матричной РНК этих генов. Экспрессия гена *IGF1* вошла в прогностическую пару с AUC >0,6 в тестовой выборке, при этом при более высокой вероятности

развития рецидива отмечалась более высокая экспрессия *PDGFRB* и более низкая экспрессия *IGF1*. Возможно, сочетанное изменение экспрессии данных генов определяет конкретные сдвиги в активации сигнальных путей клеток, что и обеспечивает в дальнейшем возникновение БХР.

Заключение

Метастатическое поражение ЛУ является неблагоприятным прогностическим фактором при РПЖ. Гистологическое исследование для обнаружения метастазов рака в ЛУ сопряжено с вероятностью ложноотрицательного ответа. Результаты данного исследования продемонстрировали взаимосвязь экспрессии *PDGFRA* и *PDGFRB*, ассоциированных с лимфогенным метастазированием, с вероятностью и временем наступления БХР РПЖ у пациентов без вовлечения ЛУ после радикальной простатэктомии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-15-00290).

Financing. The study was financed by the Russian Science Foundation (project No. 16-15-00290).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. PMID: 27568654.
- Smith J.A., Seaman J.P., Gleidman J.B., Middleton R.G. Pelvic lymph node metastasis from prostatic cancer: influence of tumor grade and stage in 452 consecutive patients. *J Urol* 1983;130(2):290–2. PMID: 6876275.
- Schilling D., Hennenlotter J., Gakis G. et al. Prospective assessment of histological serial sectioning of pelvic lymph nodes in prostate cancer: a cost-benefit analysis. *BJU Int* 2012;110(6 Pt B):E166–71. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10928.x. PMID: 22314026.
- Karalak A., Homcha-Em P. Occult axillary lymph node metastases discovered by serial section in node-negative breast cancer. *J Med Assoc Thai* 1999;82(10):1017–9. PMID: 10561965.

5. Hartveit E. Attenuated cells in breast stroma: the missing lymphatic system of the breast. *Histopathology* 1990;16(6):533–43. PMID: 2376396.
6. Pepper M.S., Tille J.C., Nisato R., Skobe M. Lymphangiogenesis and tumor metastasis. *Cell Tissue Res* 2003;314(1):167–77. DOI: 10.1007/s00441-003-0748-7. PMID: 12883995.
7. Joukov V., Pajusola K., Kaipainen A. et al. A novel vascular endothelial growth factor, VEGF-C, is a ligand for the Flt4 (VEGFR-3) and KDR (VEGFR-2) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 1996;15(2):1751. PMID: 8612600.
8. Stacker S.A., Caesar C., Baldwin M.E. et al. VEGF-D promotes the metastatic spread of tumor cells via the lymphatics. *Nat Med* 2001;7(2):186–91. DOI: 10.1038/84635. PMID: 11175849.
9. Skobe M., Hawighorst T., Jackson D.G. et al. Induction of tumor lymphangiogenesis by VEGF-C promotes breast cancer metastasis. *Nat Med* 2001;7(2):192–8. DOI: 10.1038/84643. PMID: 11175850.
10. Mandriota S.J., Jussila L., Jeltsch M. et al. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J* 2001;20(4):672–82. DOI: 10.1093/emboj/20.4.672. PMID: 11179212.
11. Tsurusaki T., Kanda S., Sakai H. et al. Vascular endothelial growth factor-C expression in human prostatic carcinoma and its relationship to lymph node metastasis. *Br J Cancer* 1999;80(1–2):309–13. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690356. PMID: 10390013.
12. Wong S.Y., Haack H., Crowley D. et al. Tumor-secreted vascular endothelial growth factor-C is necessary for prostate cancer lymphangiogenesis, but lymphangiogenesis is unnecessary for lymph node metastasis. *Cancer Res* 2005;65(21):9789–98. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0901. PMID: 16267000.
13. Galatenko V.V., Shkurnikov M.Y., Samatov T.R. et al. Highly informative marker sets consisting of genes with low individual degree of differential expression. *Sci Rep* 2015;5:14967. DOI: 10.1038/srep14967. PMID: 26446398.
14. Mortensen M.M., Høyer S., Lynnerup A.S. et al. Expression profiling of prostate cancer tissue delineates genes associated with recurrence after prostatectomy. *Sci Rep* 2015;5(1):16018. DOI: 10.1038/srep16018. PMID: 26522007.
15. Nakagawa T., Kollmeyer T.M., Morlan B.W. et al. A tissue biomarker panel predicting systemic progression after PSA recurrence post-definitive prostate cancer therapy. *PLoS One* 2008;3(5):e2318. DOI: 10.1371/journal.pone.0002318. PMID: 18846227.
16. Briganti A., Suardi N., Capogrosso P. et al. Lymphatic spread of nodal metastases in high-risk prostate cancer: the ascending pathway from the pelvis to the retroperitoneum. *Prostate* 2012;72(2):186–92. DOI: 10.1002/pros.21420. PMID: 21538428.
17. Burton J.B., Priceman S.J., Sung J.L. et al. Suppression of prostate cancer nodal and systemic metastasis by blockade of the lymphangiogenic axis. *Cancer Res* 2008;68(19):7828–37. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1488. PMID: 18829538.
18. Nathanson S.D. Insights into the mechanisms of lymph node metastasis. *Cancer* 2003;98(2):413–23. DOI: 10.1002/cncr.11464. PMID: 12872364.
19. Zhang H., Mudders M.H., Li J. et al. Loss of NKX3.1 favors vascular endothelial growth factor-C expression in prostate cancer. *Cancer Res* 2008;68(21):8770–8. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1912. PMID: 18974119.
20. Karlsson M.C., Gonzalez S.F., Welin J., Fuxe J. Epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis through the lymphatic system. *Mol Oncol* 2017;11(7):781–91. DOI: 10.1002/1878-0261.12092. PMID: 28590032.
21. Cortes C., Vapnik V. Support-Vector Networks. *Machine Learning* 1995;20(3):273–97.
22. Huang W., Fridman Y., Bonfil R.D. et al. A novel function for platelet-derived growth factor-D: induction of osteoclastic differentiation for intraosseous tumor growth. *Oncogene* 2012;31(42):4527–35. DOI: 10.1038/onc.2011.573. PMID: 22158043.
23. Hägglöf C., Hammarsten P., Josefsson A. et al. Stromal PDGFR-beta expression in prostate tumors and non-malignant prostate tissue predicts prostate cancer survival. *PLoS One* 2010;5(5):e10747. DOI: 10.1371/journal.pone.0010747. PMID: 20505768.
24. Rosenberg A., Mathew P. Imatinib and prostate cancer: lessons learned from targeting the platelet-derived growth factor receptor. *Expert Opin Investig Drugs* 2013;22(6):787–94. DOI: 10.1517/13543784.2013.787409. PMID: 23540855.
25. Nordby Y., Richardsen E., Rakaee M. et al. High expression of PDGFR-β in prostate cancer stroma is independently associated with clinical and biochemical prostate cancer recurrence. *Sci Rep* 2017;7:43378. DOI: 10.1038/srep43378. PMID: 28233816.
26. Li Y., Cozzi P.J., Russell P.J. Promising tumor-associated antigens for future prostate cancer therapy. *Med Res Rev* 2010;30(1):67–101. DOI: 10.1002/med.20165. PMID: 19536865.
27. Trevino V., Tadesse M.G., Vannucci M. et al. Analysis of normal-tumour tissue interaction in tumours: prediction of prostate cancer features from the molecular profile of adjacent normal cells. *PLoS One* 2011;6(3):e16492. DOI: 10.1371/journal.pone.0016492. PMID: 21479216.
28. Breen K.J., O'Neill A., Murphy L. et al. Investigating the role of the IGF axis as a predictor of biochemical recurrence in prostate cancer patients post-surgery. *Prostate* 2017;77(12):1288–300. DOI: 10.1002/pros.23389. PMID: 28726241.
29. Chang C.F., Pao J.B., Yu C.C. et al. Common variants in *IGF1* pathway genes and clinical outcomes after radical prostatectomy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(7):2446–52. DOI: 10.1245/s10434-013-2884-y. PMID: 23397154.

Статья поступила: 16.10.2017. Принята в печать: 17.12.2017.

Article received: 16.10.2017. Accepted for publication: 17.12.2017.