

Бова Ф.С., Кит О.И., Максимов А.Ю.

Влияние наличия простатической интраэпителиальной неоплазии в окружении аденокарциномы предстательной железы в прогнозе местных рецидивов у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Bova Ph.S., Kit O.I., Maksimov A.Ju.

The effect of the presence of prostatic intraepithelial neoplasia in the environment of prostatic adenocarcinoma in the prognosis of local recurrences in patients with prostate cancer after radical prostatectomy

Резюме

На 268 больных раком предстательной железы (РПЖ) с клинической стадией T1c-T2cN0M0 была проведена оценка сопряжения между наличием простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) разной степени в окружении аденокарциномы предстательной железы (ПЖ) со сроками рецидивирования РПЖ. Всем больным была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ). В течение двух лет после РПЭ у больных каждые три месяца контролировалось наличие или отсутствие биохимического рецидива (БР). Установлено, что в группе с изолированным РПЖ за 2 года после операции БР наблюдали в 12,5% пациентов, при сочетании РПЖ+ПИН2 в 26% и при сочетании РПЖ+ПИН-1 в 15,2%. Сила сопряжения между одновременным выявлением аденокарциномы ПЖ наряду с ПИН-2 в перитуморальной зоне и развитием БР после РПЭ являлась статистически значимой и средней. Частота верификации местного рецидива РПЖ при сочетании одновременно двух предикторов – выявлении БР в первые два года после РПЭ и наличии ПИН2 в операционном биоптате в перитуморальной зоне была высокой и составляла 92%.

Ключевые слова: рак предстательной железы, простатическая интраэпителиальная неоплазия, биохимический рецидив, опухолевая прогрессия

Summary

On 268 patients with prostate cancer (PC) with clinical stage T1c-T2cN0M0, the conjugation between the presence of prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) of various degrees in the environment of prostate adenocarcinoma with the timing of recurrence of prostate cancer was assessed. All patients underwent radical prostatectomy (RPE). Within two years after RPE, the presence or absence of biochemical recurrence (BR) was monitored every 3 months in the patients. It was found that in the group with isolated PC 2 years after the operation, BR were observed in 12,5% of patients, with a combination of PC + PIN2 in 26% and a combination of PC + PIN-1 in 15,2%. The strength of the conjugation between the simultaneous detection of pancreatic adenocarcinoma along with the PIN-2 in the peritumoral zone and the development of BR after RPE was statistically significant and average. The frequency of verification of local recurrence of PC with the simultaneous combination of two predictors - detection of BR in the first two years after RPE and the presence of PIN2 in the operating biopsy in the peritumoral zone was high and amounted to 92%.

Keywords: prostate cancer, prostatic intraepithelial neoplasia, biochemical re-currence, tumor progression

Введение

Гетерогенность и особенность перитуморальной зоны зависит от топографии злокачественного образования и остается малозученным в отношении рака пред-

стательной железы (РПЖ). Между тем, опухолевая прогрессия при РПЖ зависит не только от молекулярных изменений эпителиальных клеток, но и от многочисленных изменений стромы, окружающих тканевых и клеточ-

ных элементов, обеспечивающих необходимые условия для пролиферации, миграции и инвазии раковых клеток.

В последнее время внимание онкоурологов привлек тот факт, что при гистологическом исследовании биопсийных и послеоперационных биоптатов предстательной железы (ПЖ) у пациентов с верифицированным РПЖ до 40-73% встречается сочетание рак и простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН). ПИН выявляется в 18–48% пункционных биопсий, выполненных больным с подозрением на рак по клинико-инструментальным параметрам [2]. Тесная связь ПИН и РПЖ в настоящее время уже доказана. Так, по данным разных авторов ПИН высокой степени в 35-100% случаев прогрессирует в аденокарциному ПЖ [3]. ПИН низкой степени приводит к РПЖ в 13-19% случаев. Однако, ответа на вопрос, как сосуществование ПИН высокой степени и РПЖ сказывается на прогрессии последнего, в настоящее время не получено. Между тем, еще D.G. Votswick et al. (1987) и J.E. McNeal et al. (1986) показали, что ПИН встречается в 82% микроотомированных препаратов РПЖ, полученных на вскрытиях [7,13]. Указанные результаты подтверждаются более поздними исследованиями, проведенными на 195 предстательных железах после радикальной простатэктомии. Исследователи обнаружили ПИН высокой степени в 86% препаратов. При этом признаки ПИН обнаруживались в 2 мм от очага аденокарциномы [8].

Дисбаланс перитуморальной зоны может быть благоприятной средой для мутагенеза в стромальных и эпителиальных клетках, увеличивающих возможность возникновения мутаций и генетическую нестабильность в прилегающих специфических клетках [16]. Связь изменений ремоделирования клеточных механизмов в окружении опухоли и факторами в онкогенезе и прогрессии в отношении РПЖ являются единичными, а потому актуальными.

Целью работы явилось оценить сопряжение между наличием простатической интраэпителиальной неоплазии разной степени в окружении аденокарциномы предстательной железы со сроками рецидивирования РПЖ.

Материалы и методы

Основную группу составили 188 пациентов с РПЖ с клинической стадией T1c–T2cN0M0, которым была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ). До операции обязательными методами обследования являлись пальцеректальное исследование, определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) и трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) с мультифокальной биопсией ПЖ. Всем больным проводили УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства. Для исключения отдаленного метастазирования пациентам с уровнем ПСА ≥ 10 нг/мл осуществляли скинтиграфию скелета.

Критерии включения больных в исследование: 1. локализованный РПЖ (T1c–T2c); 2. отсутствие гормонального лечения и лучевой терапии до выявления биохимического рецидива (БР) либо в первые 2 года после операции при отсутствии БР; 3. наличие 2 и более из-

мерений дооперационного уровня ПСА, патологической стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона по результатам РПЭ; 4. гистологическое исследование биоптатов опухоли, перитуморальной зоны и хирургического края; 4. отсутствие отдаленных метастазов.

Все пациенты в зависимости от результатов гистологического исследования операционных биоптатов разделены на 3 группы:

1 группа – в биоптатах одновременно сочетаются рак+ПИН высокой степени в перитуморальной зоне (n=96)

2 группа – в биоптатах одновременно сочетаются рак+ПИН низкой степени в перитуморальной зоне (n=92)

Контрольную группу составили 80 пациентов с РПЖ T1c–2c, у которых при гистологическом исследовании операционных биоптатов, полученных при выполнении РПЭ, выявлена аденокарцинома без сопутствующих признаков неоплазий в перитуморальной зоне.

По данным гистологического исследования у всех больных была верифицирована аденокарцинома, преимущественно умеренной степени дифференцировки по шкале Глисона (табл. 1). Поражение двух долей по результатам послеоперационного патоморфологического исследования и данным биопсии в 1, 2 и контрольной группах отмечалось в 53,1%, 50% и 51,25%, соответственно.

В течение двух лет после РПЭ у больных основной и контрольной групп каждые три месяца контролировалось наличие или отсутствие БР. Критериями биохимического рецидива явились: повышение ПСА в крови $\geq 0,2$ нг/мл, зафиксированное в 3 последовательных анализах (через 1 мес.) либо быстрое время удвоения концентрации ПСА (PSADT) (менее чем через 12 месяцев) [1]. Временной интервал от РПЭ до выявления БР определяли по времени первого патологического анализа. Затем через каждый месяц после первого патологического анализа уровень ПСА определяли еще 2 раза. Затем рассчитывали скорость прироста ПСА в нг/мл/мес двукратно каждый смежный месяц и брали среднее арифметическое среди двух значений прироста.

PSADT определяли в соответствии с принятыми рекомендациями Memorial Sloan-Kettering Cancer Center по формуле:

$$\text{ВУПСА} = \ln 2 (t_2 - t_1) / \{ \ln [\text{ПСА}t_2] - \ln [\text{ПСА}t_1] \},$$

где t_1 и t_2 – два последовательных момента времени, в которые определялись показатели ПСА [14].

Объектами исследования служили: 1. образцы опухолевой ткани и перитуморальной зоны, хирургического края, полученные в ходе выполнения радикальной операции; 2. Сыворотка крови больных до операции и каждые 3 месяца после операции в течение двух лет.

Для гистологического исследования при световой микроскопии из операционного материала вырезались кусочки, которые маркировали и затем фиксировали в 10%-м растворе формалина, забуфференно по Лилли при pH-7,4, затем заливали в парафин по обычной методике. Серийные срезы толщиной 3-5 мкм депарафинировали по стандартной схеме, затем окрашивали гематок-

Таблица 1. Исходная характеристика больных клинических групп

Показатель	Стат. величина	1 группа РГДЖ+ПИН2 (n=96)	2 группа РГДЖ+ПИН1 (n=92)	Контрольная группа РГДЖ (n=80)
Клиническая стадия:				
cT _{1c}	Абс. (%)	10 (10,4%)	6 (6,5%)	5 (6,25%)
cT _{2a}		9 (9,4%)	9 (9,8%)	10 (12,5%)
cT _{2b}		26 (27,1%)	31 (33,7%)	24 (30%)
cT _{2c}		51 (53,1%)	46 (50%)	41 (51,25%)
Дифференцировка по шкале Глисона:				
-высокая (≤6 балла)	Абс. (%)	8 (8,4%)	6 (6,5%)	5 (6,25%)
-умеренная (7 баллов)		87 (90,6%)	84 (91,3%)	75 (93,75%)
-низкая (8-10 баллов)		1 (1,0%)	2 (2,2%)	-
ПСА до операции, нг/мл	Медиана [25;75]	11,8 [3,5-25,8]	12,6 [4,6-20,1]	12,6 [6,2-22,4]
Возраст	M±m	67,2±2,7	65,3±3,2	66,1±3,5

Примечание: межгрупповых статистически значимых различий не выявлено

силином и эозином. После заливки кусочков в парафин на микротоме приготавливали срезы с последующей окраской их гематоксилином и эозином. Образцы просматривали и фотографировали в световом микроскопе «ТОРІС-Т» СЕТІ (Нидерланды). К низкой степени (ПИН-1) относили слабо выраженную дисплазию, а к высокой степени (ПИН-2) — умеренную и выраженную дисплазию [6].

Статистическая обработка результатов проведена с помощью программы STATISTICA 10 (StatSoft, США). Количественные показатели были представлены в виде медианы, межквартильного диапазона, размаха, средней и ошибки средней. Силу сопряжения между признаками анализировали с помощью четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев ассоциации. С помощью ROC анализа определяли дифференциально диагностические точки показателей для формирования прогностических групп.

Результаты и обсуждение

РПЭ на сегодняшний день является стандартным подходом в лечении локализованного РГДЖ, позволяя добиться хорошего контроля над заболеванием [11]. После выполнения РПЭ уровень простатспецифического антигена (ПСА) снижается в течение 21–30 дней до надпорогового значения (<0,1 нг/мл) и в случае отсутствия прогрессирования заболевания остается на данном уровне [12,15]. Тем не менее, по данным М. Нап и соавт., примерно у 40% мужчин, подвергнутых РПЭ, наступает биохимическое прогрессирование заболевания [10].

В проведенном нами исследовании установлено, что в контрольной группе за 2 года после операции БР наблюдали у 10 (12,5%) пациентов, в 1 группе у 25 (26%) и во 2 группе у 14 (15,2%) пациентов. Сравнительный анализ показал, что частота БР в 1 группе по сравнению с контрольной группой и 2 группой была статистически значимо выше (p<0,05). Различие между 2 группой и контрольной группой было статистически незначимо (p>0,05).

Сила сопряжения между наличием ПИН-2 в перитуморальной зоне с одновременным выявлением адено-

карциномы в ГДЖ и развитием БР после РПЭ по нормированному значению коэффициента Пирсона (C=0,236) была средней (табл. 2). Расчет критерия сопряжения χ^2 Пирсона с поправкой на правдоподобие и соотношение с критической величиной позволили выявить статистически значимое сопряжение (p<0,05) и сформулировать заключение, что ПИН2 является предиктором развития БР у больных локализованным РГДЖ после РПЭ.

В контрольной группе временной интервал после операции до выявления БР составил 18,9±1,4 мес. При этом на момент первого патологического анализа медиана концентрации ПСА составила 2,1 нг/мл, а разброс значений от 0,4 до 17,8 нг/мл. Средняя скорость прироста ПСА составила 0,52±0,16 нг/мл/мес.

У больных 1 группы медиана временного интервала до выявления БР после операции составила 10,8 мес, в среднем 11,1±1,6 мес с межквартильным диапазоном от 6,8 до 14,5 мес. Укорочение временного интервала РПЭ-БР в 1 группе было 41% (p<0,001). На момент первого патологического анализа медиана концентрации ПСА составляла 3,2 нг/мл, а разброс значений от 0,7 до 19,2 нг/мл с отсутствием достоверного различия по сравнению с контрольной группой. Средняя скорость прироста ПСА составила 0,62±0,18 нг/мл/мес.

Во 2 группе временной интервал после операции до выявления БР составил 17,4±1,7 мес. На момент выявления БР медиана содержания ПСА в сыворотке крови была 2,4 нг/мл, разброс значений от 0,2 до 17,4 нг/мл. Средняя скорость прироста ПСА соответствовала 0,58±0,11 нг/мл/мес.

Таким образом, у больных 1 группы в первые два года после операции по сравнению с контрольной группой и 2 группой возросла частота выявления БР (p<0,05), укорачивался временной интервал до наступления БР (p<0,05). Однако, концентрация ПСА в сыворотке крови и средняя скорость прироста маркера в трех изучаемых группах была сходной.

У больных 1 группы БР чаще выявлялся через 12 мес. после операции, во 2 группе через 15 мес. и в контрольной группе через 18 мес. (табл. 3).

У больных после выявления БР последующее ис-

Таблица 2. Характеристика сопряжения появления БР у больных РПЖ после РПЭ в зависимости от наличия в перитуморальной зоне ПИН на момент операции

Биохимический рецидив	ПИН-2		ПИН-1	
	Есть (ПИН2+РПЖ)	Нет (РПЖ)	Есть (ПИН1+РПЖ)	Нет (РПЖ)
Есть, n	25	10	14	10
Нет, n	71	70	78	70
Всего, n	96	80	92	80
p (χ^2 с поправкой на правдоподобие)	p<0,05 ($\chi^2=5,192$)		p>0,05 ($\chi^2=0,265$)	
Нормированное значение коэффициента Пирсона (C)	0,236		0,055	
Сила связи (по C)	Средняя		Несущественная	

Таблица 3. Характеристика временного интервала наступления БР после операции у больных клинических групп

Послеоперационный период, мес	1 группа РПЖ+ПИН2 (n=96)	2 группа РПЖ+ПИН1 (n=92)	Контрольная группа РПЖ (n=80)	p
3	-	-	-	-
6	2 (2,1%)	-	-	-
9	4 (4,2%)	1 (1,1%)	-	$p_{1,2}>0,05$
12	11 (11,5%)	3 (3,3%)	-	$p_{1,2}=0,05$
15	3 (3,1%)	5 (5,4%)	1 (1,25%)	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$
18	2 (2,1%)	3 (3,3%)	4 (5%)	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$
21	2 (2,1%)	1 (1,1%)	3 (3,75%)	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$
24	1 (1,0%)	1 (1,1%)	2 (2,5%)	$p_{1,2}>0,05$ $p_{1,2}>0,05$
Всего	25 (26,0%)	14 (15,2%)	10 (12,5%)	$p_{1,2}<0,05$ $p_{1,2}<0,05$

следование с проведением пальцеректального исследования, ТРУЗИ, мультифокальной биопсии зоны везикуоретрального анастомоза под контролем ТРУЗИ позволяло подтвердить или отвергнуть наличие местного или системного рецидива. Сопоставление выявления БР и местного рецидива в ложе ПЖ позволило рассчитать относительный риск прогрессирования заболевания в каждой из групп.

Согласно данным гистологического исследования после биопсии у больных с БР в 1 группе местный рецидив был верифицирован у 23 (диагностическая чувствительность 92%), во 2 группе у 9 (диагностическая чувствительность 64%) и в контрольной группе у 6 (диагностическая чувствительность 60%) пациентов. Относительный риск (ОР) развития БР при условии одновременного выявления в операционном биоптате ПИН-2 и аденокарциномы в ближайшие 2 года после РПЭ составил в 1 группе 1,53 (доверительный интервал 95% 0,91-2,58, $p=0,05$). Поскольку величина ОР более 1, то можно говорить об увеличении риска БР при наличии ПИН-2. Во 2 группе наличие ПИН-1 в операционном биоптате одновременно с аденокарциномой не повышало риск развития БР. Так, соответствующий ОР составил 1,1 (доверительный интервал 95% 0,56-2,03) и практически не отличался от 1.

В трех группах у больных РПЖ в ближайшие 2 года после РПЭ БР выявили у 49 пациентов, а местный рецидив РПЖ с помощью мультифокальной биопсии ложа ПЖ был подтвержден у 38 больных. Для определения двух диагностических точек разделения в отношении концентрации ПСА в сыворотке крови на момент первого патологического послеоперационного анализа и длительности времени между РПЭ и БР была составлена статистическая матрица. При совпадении выявления БР и местного рецидива по результатам гистологического исследования биоптатов ложа ПЖ и везикуоретрального анастомоза пациент получал ранг 1, а при наличии БР и отрицательных результатах при биопсии – ранг 0. Далее учитывались величины содержания ПСА в крови на момент первого патологического послеоперационного анализа и длительность временного отрезка между операцией и диагностикой БР. С помощью ROC-анализа рассчитывали величины показателей, которые с максимальной чувствительностью и специфичностью «разделяли» заключение на две альтернативы: местный рецидив есть или нет. Методом ROC анализа было установлено, что уровень ПСА на момент проведения послеоперационной биопсии составил ≥ 3 нг/мл (диагностическая чувствительность 86,8%, диагностическая специфичность 90,9%, $p<0,001$), а время РПЭ-БР ≤ 12 мес. (диагностическая чувствительность 81,6%, диагностическая специфичность 90,9%, $p<0,001$) (рис. 1).

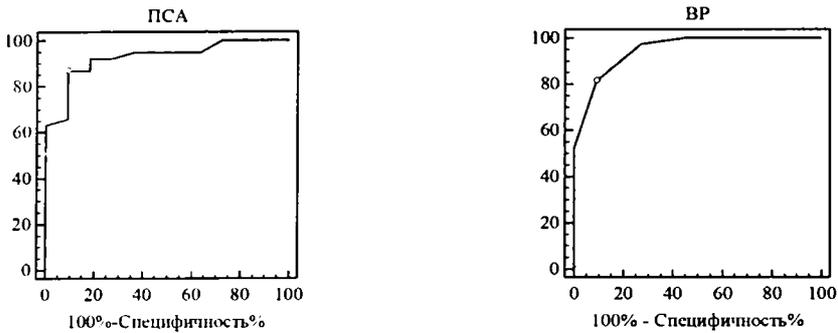


Рис.1. ROC кривые для определения риска раннего прогрессирования РПЖ по результатам оценки содержания ПСА на момент выявления БР после РПЭ и временного отрезка между РПЭ и БР.

Далее были сформированы следующие комбинации независимых прогностических факторов для оценки частоты выявления местного рецидива РПЖ:

1. БР (комбинация 1)
2. уровень ПСА на момент выявления БР и проведения биопсии ≥ 3 нг/мл, а время РПЭ-БР ≤ 12 мес. (комбинация 2)
3. БРПИН2 (комбинация 3)

Частота верификации местного рецидива РПЖ при комбинации 1 составила 77,6%, при комбинации 2 – 85,7% и при комбинации 3 - 92%. Таким образом, частота верификации местного рецидива РПЖ при сочетании одновременно двух предикторов – выявлении БР в первые два года после РПЭ и наличии ПИН2 в операционном биоптате в перитуморальной зоне была наибольшей и составила 92%.

Таким образом, сочетание аденокарциномы и ПИН2 в перитуморальной зоне, установленное при гистологическом исследовании операционных биоптатов способствует у больных локализованным РПЖ более раннему и частому наступлению БР после РПЭ, является предиктором раннего местного рецидивирования РПЖ. По данным литературных источников D.G. Bostwik (1987), В.В. Мешкова (2001) выявили очаги дисплазии при исследовании 82% ПЖ больных с РПЖ и в 43% ПЖ без злокачественных изменений [4,7]. Дальнейшие исследования показали, что ПИН-2 сочетается с аденокарциномой в 60-100 % случаев, в то время как с доброкачественной гиперплазией простаты — примерно в 40% наблюдений. При проведении гистологического исследования 400 биоптатов у больных с подозрением на РПЖ по клинико-инструментальным параметрам, Юрмазовым З.А. (2009) выявлено, что порядка 41,6% биоптатов содержали ПИН высокой степени в сочетании с различной фоновой патологией (доброкачественная гиперплазия ПЖ, хронический простатит). РПЖ был верифицирован в 26,4% случаев. Сочетание ПИН+РПЖ обнаружено в 19,7% гистологических образцов. Причем, если в возрастной группе 50 – 59 лет частота выявления ПИН+РПЖ составила 3,1%, то в возрасте 70-79 лет - 61,4% [5].

ПИН высокой степени и РПЖ имеют схожие гене-

тические повреждения. Например, частая потеря аллелей 8p 12-21, обычно обнаруживаемая в РПЖ, также была выявлена в микропрепарированной ПИН. Другим примером генетических изменений, найденных в карциноме, которые уже существуют в ПИН-2, является потеря гетерозиготности в 6 и 8 хромосомах, уменьшение длины теломеров, увеличение 7, 8, 10 и 12 хромосом [17]. Путем анализа микропорядка ДНК идентифицировано более чем 400 генов, которые патологически экспрессируются как в ПИН-2, так и в инвазивной аденокарциноме ПЖ [9].

Таким образом, в продолжении существующих сведений о связи между ПИН-2 и РПЖ нами были получены новые сведения, касающиеся доказательств связи между одновременным выявлением ПИН-2 в перитуморальной зоне и аденокарциномы ПЖ с ранним прогрессированием онкологического заболевания.

Выводы

1. Сила сопряжения между одновременным выявлением аденокарциномы ПЖ наряду с ПИН-2 в перитуморальной зоне и развитием БР после РПЭ является статистически значимой и средней.

2. Частота верификации местного рецидива РПЖ при сочетании одновременно двух предикторов – выявлении БР в первые два года после РПЭ и наличии ПИН2 в операционном биоптате в перитуморальной зоне составляет 92%.■

Кит О.И. – доктор медицинских наук, профессор, Директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону. Бова Ф.С. – к.м.н., Руководитель центра урологии, нефрологии и гемодиализа ГБУ РО «Областная больница №2», Ростов-на-Дону. Максимов А.Ю. – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научным перспективным разработкам ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Автор, ответственный за переписку – Бова Ф.С., г.Ростов-на-Дону, Россия, 344112, г. Ростов-на-Дону, 1-й Конной Армии ул. 33 Тел. +7(863)-254-98-90. E-mail: alald@inbox.ru

Литература:

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. И.В. Залуцкого, Э.А. Жаврида. Минск, 2007. –С. 351–372. –
2. Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Кекеева Т.В., Франк Г.А. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени: современное состояние проблемы. // Архив патологии. –2015. –№1. –С.69-74.
3. Антонов А.Г., Гордеев В.В. Простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени как тканевой маркер выявления рака предстательной железы // Дальневосточный медицинский журнал. –2008. –N 2.–С.49-51.
4. Мазо Е.Б., Мешков В.В. Простатическая интраэпителиальная неоплазия. М.: ГЭОТАР-МЕД. 2001. – 80 с.
5. Юрмазов З.А. Место ПИН в опухолевой патологии предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. Приложение 1. С.224-225.
6. Bostwick D.G. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. // Eur. Urol. –1996. –Vol.30. –P 145-152.
7. Bostwick D.G., Brawer M.K. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer // Cancer 1987. Vol. 59, P. 788-794.
8. Bostwick, D. G., Qian, J., Ma, J., Muir, T. E. Mesonephric remnants of the prostate: incidence and histologic spectrum. // Mod Pathol. –2003 Jul. – Vol.16. –P 630-635
9. Calvo A., Xiao N., Kang J. et al. Alterations in gene expression profiles during prostate cancer progression: functional correlations to tumorigenicity and down-regulation of selenoprotein-P in mouse and human tumors // Cancer Res. – 2002. – Vol.62. – P. 5325-5335.
10. Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. // J. Urol. – 2003. –Vol.169. –P.517–523.
11. Heidenreich A., Aus G., Bolla M. et al. EAU guidelines of prostate cancer. // Eur. Urol. –2008. –Vol.53. –P.68–80.
12. Laufer M., Pound C.R., Carducci M.A. et al. Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. // Urology. – 2000. –Vol.55. – P.309–315.
13. McNeal J.E., Bostwick D.G. Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate // Hum. Pathol. – 1986. – Vol.17. – № 1. –P. 64-71.
14. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center cancer information: prostate nomogram. <http://www.mskcc.org/mskcc/html/10088.cfm>.
15. Partin A.W., Oesterling J.E. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. // J. Urol. – 1994. –Vol.152. –P.1358–1368.
16. Quail D.F., Joyce J.A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. Nat. Med. 2013; 19 (11): 1423–37.
17. Yukovic B., Park P.C., Al-Magharabi J. et al. Evidence of multifocality of telomere erosion in high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HPIN) and concurrent carcinoma Text. // Oncogene. – 2003. – Vol.22. –P.1978-1987.