

Скорость роста и клеточные потери рака предстательной железы

Г.М. Жаринов, И.В. Чепурная, К.М. Пожарисский, А.Г. Кудайбергенова, Н.Ю. Некласова, О.А. Богомоллов

ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

Сведения об авторах:

Жаринов Г.М. – д.м.н., профессор, руководитель 3 радиотерапевтического отделения ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
Контактный телефон: 8-901-316-30-68, e-mail: asatur15@mail.ru

Zharinov G.M. – Dr. Sc., PhD, Scientific Director of the 3-rd Department of Radiotherapy of Federal State Budget University Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg.

Чепурная И.В. – аспирант 3 радиотерапевтического отделения ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Контактный телефон: 8-951-649-67-22, e-mail: irina.gaydum@gmail.com

Chepurina I.V. – PhD-fellow of the 3-rd Department of Radiotherapy of Federal State Budget University Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg.

Пожарисский К.М. – д.м.н., профессор ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Pozharisskiy K.M. – Dr. Sc., PhD, Professor of Federal State Budget University Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg.

Кудайбергенова А.Г. – к.м.н., научный сотрудник отделения патоморфологии ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ.

Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

Kudaibergenova A.G. – Dr. Sc., PhD, researcher of Pathology Department of Federal State Budget University Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg.

Некласова Н.Ю. – д.м.н., заведующая 3 радиотерапевтическим отделением ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Контактный телефон: +79216521001, e-mail: natalyaneklasova@yandex.ru

Neklasova N.Y. – Dr. Sc., PhD, Head of the 3-rd Department of Radiotherapy of Federal State Budget University Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg.

Богомоллов О.А. – к.м.н., научный сотрудник отделения оперативной урологии ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. Россия, 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

Контактный телефон: 8-904-606-88-31, e-mail: urologbogomolov@gmail.com

Bogomolov O.A. – Dr. Sc., PhD, researcher of Urology Department of Federal State Budget University Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint-Petersburg.

В последние десятилетия эффективность лечения онкологических больных по показателям длительной выживаемости и продолжительности жизни изменяется незначительно. Поэтому все чаще высказывается предположение о том, что традиционные методы лечения приблизились к пределу своих возможностей [1, 2].

Продолжительность жизни онкологического больного, в конечном счете, определяется фактической скоростью роста новообразования, поскольку смерть наступает тогда, когда опухоль достигает «критического», несовместимого с жизнью объема. Фактическая скорость роста опухоли (ФСРО), в свою очередь, зависит от продолжительности клеточного цикла, активности пролиферации и уровня клеточных потерь. Наиболее употребительной характеристикой скорости роста новообразования является время удвоения его объема.

Принято считать, что темпы роста опухоли, прежде всего, определяются активностью пролиферации злокачественных клеток. Однако некоторые исследования показали, что между этими параметрами

значимой корреляции не обнаруживается [3, 4].

Клеточные потери в опухоли – совокупность всех опухолевых клеток, погибших под воздействием различных причин, в т.ч. апоптоза, лекарственного или физического воздействия и т.д. Количественной характеристикой данного понятия является показатель, называемый «фактором клеточных потерь» (ФКП). Прямых способов определения этого показателя не существует. ФКП может быть вычислен в тех случаях, когда имеется возможность сопоставить значения ФСРО и показатели пролиферативной активности новообразования (митотический индекс, Ki-67 и др.). Оценка значений ФКП проведена в относительно немногочисленных работах (табл. 1), при этом, независимо от локализации опухоли, уровень клеточных потерь по данным авторов колебался от 89 до 99,9% [3-7]. Таким образом, ФСРО

определяется, прежде всего, уровнем клеточных потерь, и небольшие изменения ФКП принципиально меняют скорость роста новообразования [5].

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место среди злокачественных новообразований у мужчин. В последние годы отмечается быстрый рост заболеваемости РПЖ, в России в 2000 году состояло на учете у онкологов 37 442 больных РПЖ, а в 2010 году – 107 942 пациента, прирост составил 155% [8].

Основными методами лечения больных РПЖ являются хирургический, лучевой и лекарственный. Каждый из перечисленных методов достиг впечатляющих результатов, однако в последние десятилетия темпы прироста эффективности лечения по показателям длительной выживаемости больных существенно замедлились. Почти 100% пятилетняя выживаемость больных ло-

Таблица 1. Значения ФКП при различных злокачественных опухолях

Автор	Локализация онкологического процесса	Число наблюдений	ФКП, %
Жаринов Г.М., Гуцин В.А., 1989 [3]	Шейка матки	61	98,2±0,2
Моисеев В.М. и соавт., 1991 [4]	Молочная железа	12	95,5
Жаринов Г.М. и соавт., 2009 [5]	Шейка матки	483	97,2±0,002
Refsum SB, Berdal P, 1967 [6]	Ротоглотка	61	96
Терентьев И.Г. и соавт., 2011 [7]	Молочная железа	17	89,3-99,9

кализованным РПЖ после хирургического лечения объясняется не только совершенствованием технических возможностей, но и тем, что существенная часть этих пациентов, возможно, не нуждалась в лечении, имея латентную, индолентную форму РПЖ [9, 10].

Есть основания полагать, что РПЖ представляет собой удобную модель для кинетических исследований, связанных с оценкой ФСРО, поскольку динамика концентрации простатического специфического антигена (ПСА) у больных РПЖ в значительной мере отражает кинетику опухоли [11-13]. Параметры пролиферативной активности клеток РПЖ изучены, однако сопоставление этих показателей с кинетикой ПСА до сих пор не было выполнено [14]. Между тем, такое сопоставление позволило бы впервые оценить значение ФКП при РПЖ и получить представление о том, каковы соотношения пролиферации и клеточных потерь у этой категории больных.

Цель – определение фактора клеточных потерь у больных РПЖ путем сопоставления значений фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 63 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом РПЖ, которые проходили лечение в ФГБУ "Российский научный центр радиологии и хирургических технологий" Министерства здравоохранения Российской Федерации (РНЦРХТ) в период с 1994 по 2015 гг.

Были отобраны биопсийные образцы опухоли 63 больных РПЖ из архива отделения патологической анатомии РНЦРХТ, полученные до

начала специфического лечения, и прошедшие обычную гистологическую обработку. Каждый включенный в исследование образец был проанализирован на уровень экспрессии и Ki-67 в аденокарциноме предстательной железы. Процедура по подсчету уровня экспрессии Ki-67 осуществлялась согласно технологии и требованиям в спецификации, прилагающейся к маркеру Ki-67.

Необходимым критерием включения пациентов в исследование также являлось наличие двух и более измерений уровня ПСА, выполненных до начала любого противоопухолевого лечения. На основе имеющихся данных о кинетике ПСА в выбранной группе пациентов было определено исходное время удвоения ПСА (ВУПСА). Расчет ВУПСА проводили в соответствии с принятыми рекомендациями Memorial Sloan-Kettering Cancer Center по формуле $VUPCA = \ln 2(t_2t_1) / \{\ln[PCAt_2] - \ln[PCAt_1]\}$, где t_1 и t_2 – два последовательных момента времени, в которые определялись показатели ПСА [15].

Расчет ФКП осуществляли по формуле $((1 - 1 * \text{Log}(2) / \text{Log}(1 + [\text{Ki-67}, \%] / 100)) / [VUPCA]) * 100; 1$ [5].

Полученные значения фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности сопоставляли с параметрами, характеризующими состояние опухоли (распространенность, степень дифференцировки по шкале Глисона, исходный уровень ПСА).

Для статистического анализа использовали программный комплекс Statistica, v.7 (StatSoft, Inc., 2002). Для характеристики интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (s), для характеристики порядко-

вых и интервальных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, – медиану (Me) и межквартильный размах. Для оценки различий групп с нормальным распределением признака использовали t-критерия Стьюдента. Для оценки различий между независимыми выборками применяли дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест. Критерием статистической достоверности получаемых выводов считали уровень значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Значения пролиферативного индекса Ki-67, определенные у 63 вошедших в исследование больных, колебались от 2,8% до 94,5%, медиана составила 19,4% (межквартильный размах 10,5-51,2%).

В этой же группе пациентов было установлено исходное ВУПСА. Значения ВУПСА колебались от 0,27 до 87,07 мес., медиана составила 3,87 мес. (межквартильный размах 0,87-30,00 мес.).

Среднее значение ФКП в исследуемой группе составило $89,8 \pm 6,4\%$ (минимум – 53,7%, максимум – 99,9%).

Результаты сопоставления исследуемых показателей и характеристик опухолевого процесса представлены в таблицах 2-4.

Сравнительный анализ значений исходного ВУПСА, пролиферативного индекса и ФКП в зависимости от распространенности опухолевого процесса свидетельствует о том, что с увеличением опухолевого поражения достоверно снижается уровень клеточных потерь ($p = 1 * 10^{-8}$), а скорость роста опухоли значимо увеличивается ($p = 1 * 10^{-5}$). При этом показатели пролиферативной активности опухолевых клеток остаются

Таблица 2. Значения фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности с учетом распространенности опухолевого процесса

Распространенность опухоли	n (%)	Me ВУПСА, мес.	p^*	Me Ki-67, %	p^*	M±s ФКП, %	p^{**}
Локализованная	14 (22,2)	29,83	$1 * 10^{-5}$	20,53	>0,05	99,16±0,78	$1 * 10^{-8}$
Местно распространенная	15 (23,8)	25,00		18,12		94,82±7,61	
Генерализованная	34 (54,0)	1,12		23,76		83,73±9,62	

* Дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест, ** t критерий Стьюдента

на одном уровне вне зависимости от стадии заболевания.

Схожие закономерности выявлены и при сравнении исследуемых показателей в зависимости от исходного уровня ПСА. С повышением концентрации опухолевого маркера в сыворотке крови отмечается статистически значимое увеличение скорости роста опухоли ($p=0,0002$), сопровождаемое достоверным снижением ФКП ($p<0,05$). В свою очередь, пролиферативный индекс Ki-67 оставался неизменным на различных уровнях ПСА в крови.

При анализе фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности в зависимости от суммы баллов по шкале Глисона установлено, что по мере снижения дифференцировки РПЖ скорость роста опухоли достоверно увеличивается ($p=0,0006$). Однако, в данном случае прирост объема опухолевой массы происходит не только за счет снижения уровня клеточных потерь ($p=0,0001$), но и в результате увеличения митотической активности низкодифференцированных клеток аденокарциномы ($p=0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение ФКП у больных злокачественными новообразованиями

путем сопоставления значений фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности проводилось рядом авторов [3-7]. В проведенных исследованиях было показано, что скорость роста опухоли в большей степени зависит уровня клеточных потерь. И именно на это звено патогенеза и должно быть направлено лечение данного рака.

Вместе с тем, если методика оценки митотической активности клеток опухолей различной локализации в настоящее время отработана и позволяет достаточно объективно судить об их пролиферативном потенциале, то оценка скорости роста для большинства раков все еще представляется затруднительной задачей. В этом аспекте изучение кинетических процессов канцерогенеза у больных РПЖ имеет существенные преимущества. Результаты современных исследований дают основания полагать, что ПСА является не просто белком, необходимым для разжижения эякулята, а является важным биологическим фактором развития РПЖ [16, 17]. При этом динамика опухолевого маркера в значительной мере отражает кинетику опухоли [11, 13].

В ходе нашего исследования было установлено, что скорость роста опухоли достоверно увеличива-

ется по мере увеличения распространенности опухолевого поражения, повышения исходного уровня ПСА, а также снижения дифференцировки РПЖ по шкале Глисона. Во всех случаях это сопровождалось статистически значимым снижением уровня клеточных потерь. В то же время пролиферативный индекс Ki-67 оставался практически неизменным вне зависимости от стадии заболевания и исходной концентрации ПСА. И лишь при снижении дифференцировки (сумма баллов по шкале Глисона 8-10) происходило естественное увеличение митотической активности опухолевых клеток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скорость роста РПЖ в значительной степени определяется ФКП. Изучение кинетических процессов в патогенезе РПЖ может объяснить неоднородность клинического течения опухоли (от индолентных, длительно не прогрессирующих до молниеносных), раскрыть механизмы развития кастратрезистентности, открыть новые точки приложения для лекарственных препаратов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку фактической скорости роста РПЖ и его пролиферативной активности. ■

Таблица 3. Значения фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности с учетом исходной концентрации ПСА

Исходный ПСА, нг/мл	n (%)	Me ВУПСА, мес.	p^*	Me Ki-67, %	p^*	M±s ФКП, %	p^{**}
≤10,0	12 (19,0)	31,50	0,0002	20,78	>0,05	97,84±3,23	<0,05
10,1-30,0	19 (30,2)	25,00		19,39		96,29±5,06	
10,1-30,0	16 (25,4)	3,25		18,40		85,58±5,64	
30,1-100,0	16 (25,4)	1,07		21,58		80,28±8,01	

* Дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест, ** t критерий Стьюдента

Таблица 4. Значения фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности с учетом степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона

Сумма баллов по шкале Глисона	n (%)	Me ВУПСА, мес.	p^*	Me Ki-67, %	p^*	M±s ФКП, %	p^{**}
≤6	10 (15,9)	40,00	0,0006	18,05	>0,01	98,74±2,69	0,0001
7	14 (22,2)	23,67		17,97		93,08±5,87	
8-10	39 (61,9)	1,40		26,01		86,33±8,20	

* Дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса и медианный тест, ** t критерий Стьюдента

Ключевые слова: рак предстательной железы, фактор клеточных потерь, Ki-67, время удвоения простатического специфического антигена.

Key words: prostate cancer, the cell loss factor, Ki-67, the doubling time of prostate specific antigen.

Резюме:

Цель: определить фактор клеточных потерь у больных раком предстательной железы (РПЖ) путем сопоставления значений фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности.

Материалы и методы: В исследование были включены 63 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом РПЖ. У каждого больного исследуемой группы оценен уровень экспрессии Ki-67 в биопсийных образцах аденокарциномы предстательной железы. Также в выбранной группе пациентов на основе имеющихся данных о кинетике простатического специфического антигена (ПСА) было определено исходное время удвоения ПСА. Полученные значения фактической скорости роста опухоли и ее пролиферативной активности сопоставляли с параметрами, характеризующими состояние опухоли (распространенность, степень дифференцировки по шкале Глисона, исходный уровень ПСА).

Результаты: скорость роста опухоли достоверно увеличивается по мере увеличения распространенности опухолевого поражения, повышения исходного уровня ПСА, а также снижения дифференцировки РПЖ по шкале Глисона. Во всех случаях это сопровождается статистически значимым снижением уровня клеточных потерь. В то же время пролиферативный индекс Ki-67 остается практически неизменным вне зависимости от стадии заболевания и исходной концентрации ПСА. И лишь при снижении дифференцировки происходит естественное увеличение митотической активности опухолевых клеток.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Growth rate and cell loss in prostate cancer

G.M. Zharinov, I.V. Chepurnaya., K.M. Pozharisskiy, A.G. Kudaybergenova, N.Yu. Neklasova, O.A. Bogomolov

Aim. To determine the cell loss factor in patients with prostate cancer by comparing the values of actual tumor growth rate with its proliferating activity.

Materials and methods. 63 patients diagnosed with morphologically confirmed prostate cancer were included into the study. The level of Ki-67 expression in biopsy specimens of prostate adenocarcinoma was evaluated for every patient of the group. The initial prostate-specific antigen (PSA) doubling time was evaluated on the basis of the data concerning the kinetical properties of PSA. The data describing actual tumor growth rate and its proliferating activity was compared to the parameters characterizing the tumor status (incidence, Gleason score and the initial PSA level).

Results. Tumor growth rate significantly accelerates in proportion to the increase of tumor incidence and PSA level and also to the decrease in the differentiation of prostate cancer according to the Gleason score. In all cases this is accompanied by the statistically significant decrease of cell loss. At the same time, Ki-67 proliferation index remains unchanged regardless the stage of the disease and the initial PSA level. Natural increase in the mitotic activity occurs only as the level of tumor cell differentiation drops.

Conclusion. Prostate cancer growth rate is largely defined by the cell loss factor. The research on kinetical properties in the prostate cancer pathogenesis might explain the nonuniformity of a clinical course (tumors vary from indolent, protractedly non progressive to fulminant), reveal the mechanisms of castrate-resistance and find new ways of drug applications. Further research on the evaluation of the real growth rate of prostate cancer and its proliferating activity is required.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fryback D, Craig BM. Measuring the economic outcomes of cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2004;(33):134-141.
2. Willke RJ, Burke LB, Erickson P. Measuring treatment impact: a review of patient-reported outcomes and other endpoints in approved product labels. *Control Clin Trial* 2004;25(6):535-552.
3. Жаринов Г.М., Гушин В.А. Скорость роста и клеточная потеря при раке шейки матки. *Вопросы онкологии* 1989;35(1):21-25.
4. Моисеенко В.М., Семглазов В.Ф., Климашевский В.Ф., Семячкина С.О., Черномордикова М.Ф., Пожарисский К.М. Потенциальная и фактическая скорость роста рака молочной железы. *Вопросы онкологии* 1991;(2):174-179.
5. Жаринов Г.М., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л., Некласова Н.Ю., Мироновская Н.В., Кузнецова М.Е., и др. Некоторые кинетические характеристики рака шейки матки. *Вопросы онкологии* 2009;55(2):196-200
6. Refsum SB, Berdal P. Cell loss in malignant tumours in man. *Eur J cancer* 1967;(3):235-236.
7. Терентьев И.Г., Кузнецов С.С., Базанов К.В. Прогнозирование течения диссеминированного рака молочной железы с использованием математической модели баланса пролиферации и фактора клеточных потерь. *Современные технологии в медицине* 2011;(4):40-44.
8. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) [под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 250 с.
9. Жаринов Г.М., Богомолов О.А. Исходное время удвоения простатспецифического антигена:

клиническое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы. *Онкоурология* 2014;(1):44-48.

10. Имянитов, Е.Н. Эпидемиология и биология рака простаты. *Практическая онкология* 2008;9(2):57-64.
11. Богомолов О.А., Жаринов Г.М., Школьник М.И. Динамика концентрации простатспецифического антигена – кинетика роста рака предстательной железы? *Вопросы онкологии* 2014;60(4):437-448
12. Богомолов О.А., Школьник М.И., Жаринов Г.М. Предоперационная кинетика простатспецифического антигена как фактор прогноза безрецидивной выживаемости после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2014;(4):47-51.
13. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current applications for prostate-specific antigen doubling time. *Eur Urol* 2008;54(2):291-300.
14. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров. *Онкоурология* 2006;(2):45-50.
15. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC): prostate nomogram. [Electronic resource] – URL: <http://www.mskcc.org/nomograms/prostate/psa-doubling-time> (дата обращения 12.10.2015).
16. Altuwajiri S. Role of prostate specific antigen (PSA) in pathogenesis of prostate cancer. *J Cancer Ther* 2012;(3):331-336.
17. Williams SA, Singh P, Isaacs JT, Denmeade SR. Does PSA play a role as a promoting agent during the initiation and/or progression of prostate cancer. *Prostate* 2007;67(3):312-329.

REFERENCES (3-5, 7-12, 14)

3. Zharinov G.M., Guschin V.A. Skorost rosta i kletochnaya poterya pri rake sheyki matki. [The growth rate and cell loss in cervical cancer]. *Voprosy onkologii* 1989;35(1):21-25. (In Russian)
4. Moiseenko V.M., Semiglavov V.F., Klimashevskiy V.F., Semyachkina S.O., Chernomordikova M.F., Pozharisskiy K.M. Potentsialnaya i fakticheskaya skorost rosta raka molochnoy zhelezyi. [The potential and actual growth rate of breast cancer]. *Voprosy onkologii* 1991;(2):174-179. (In Russian)
5. Zharinov G.M., Pozharisskiy K.M., Vinokurov V.L., Neklasova N.Yu., Mironovskaya N.V., Kuznetsova M.E., i dr. Nekotorye kineticheskie karakteristiki raka sheyki matki. [Some kinetic characteristics of cervical cancer]. *Voprosy onkologii* 2009;55(2):196-200 (In Russian)
7. Terentev I.G., Kuznetsov S.S., Bazanov K.V. Prognozirovanie techeniya disseminirovannogo raka molochnoy zhelezyi s ispolzovaniem matematicheskoy modeli balansa proliferatsii i faktora kletochnyh poter. [Prediction of metastatic breast cancer dynamic using the mathematical model of proliferation balance and cell loss]. *Sovremennyye tehnologii v meditsine* 2011;(4):40-44. (In Russian)
8. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost i smertnost) [pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoy]. [Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality)] [ed. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России. 2015. 250 p. (In Russian)

9. Zharinov G.M., Bogomolov O.A. Ishodnoe vremya udvoeniya prostatspetsificheskogo antigena: klinicheskoe i prognosticheskoe znachenie u bolnykh rakom predstatelnoy zhelezyi. [The pretreatment prostate-specific antigen doubling time: clinical and prognostic values in patients with prostate cancer]. *Onkourologiya* 2014;(1):44-48. (In Russian)
10. Imyanitov, E.N. Epidemiologiya i biologiya raka prostaty. [Epidemiology and biology of prostate cancer]. *Prakticheskaya onkologiya* 2008;9(2):57-64. (In Russian)
11. Bogomolov O.A., Zharinov G.M., Shkolnik M.I. Dinamika kontsentratsii prostat-spetsificheskogo antigena – kinetika rosta raka predstatelnoy zhelezyi? [Dynamics of prostate-specific antigen concentration - growth kinetics of prostate cancer?]. *Voprosy onkologii* 2014;60(4):437-448 (In Russian)
12. Bogomolov O.A., Shkolnik M.I., Zharinov G.M. Predoperatsionnaya kinetika prostat-spetsificheskogo antigena kak faktor prognoza bezretsivnoy vyizhivaemosti posle radikalnoy prostatakтомии. [The preoperative kinetics of prostate-specific antigen as a predict of relapse-free survival al after radical prostatectomy]. *Onkourologiya* 2014;(4): 47-51. (In Russian)
14. Alyaev Yu.G., Bezrukov E.A., Shestiperov P.A. Molekulyarnaya patologiya raka predstatelnoy zhelezyi: diagnosticheskaya i prognosticheskaya znachimost osnovnykh markerov. [Molecular pathology of prostate cancer: diagnostic and prognostic value of major markers]. *Onkourologiya* 2006;(2):45-50. (In Russian)