

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс как предиктор обнаружения рака предстательной железы при биопсии

Т.В. Шатылко, В.М. Попков, А.Ю. Королев, Р.Н. Фомкин, А.Б. Полозов

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Минздрава России»

Сведения об авторах:

Шатылко Т.В. – ассистент кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского. E-mail: shatylko@sar-urology.ru

Shatylko T.V. – assistant, urology department, of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University. E-mail: shatylko@sar-urology.ru

Попков В.М. – д.м.н., заведующий кафедрой урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Popkov V.M. – Dr. Sc., head of urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Королев А.Ю. – к.м.н., ассистент кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Korolev A.Y. – PhD, assistant, urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Фомкин Р.Н. – к.м.н., доцент кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Fomkin R.N. – PhD, docent urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Полозов А.Б. – д.м.н., профессор кафедры урологии Саратовского государственного медицинского университета имени В.И. Разумовского.

Polozov A.B. – Dr. Sc., professor, urology department of V.I. Razumovsky Saratov State Medical University.

Простат-специфический антиген (PSA), известный также как человеческий калликреин-3, широко используется для ранней диагностики рака предстательной железы (РПЖ), стратификации онкологического риска и мониторинга эффективности проводимого лечения. Однако подъем уровня PSA может быть ассоциирован с доброкачественными состояниями, такими как доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) предстательной железы и острый простатит, что делает диагностику РПЖ более сложной и требует дополнять лабораторный анализ на PSA другими диагностическими методами [1,2].

В различных ретроспективных и проспективных исследованиях активно изучалось соотношение между уровнями свободного и общего PSA в крови (с пороговыми значениями от 0,1 до 0,25, согласно разным источникам), которое якобы позволяет проводить дифференциальную диагностику между доброкачественными процессами и аденокарциномой, особенно в «серой зоне» (при значениях PSA от 4 до 10 нг/мл) [1,2,3]. Выделены биомаркеры, позволяющие прогно-

зировать вероятность обнаружения рака предстательной железы и его агрессивность, но для их обнаружения часто требуется количественный ПЦР-анализ или иммуногистохимическое исследование. Следовательно, сохраняется необходимость в изучении дополнительных биомаркеров, более простых и дешевых для применения в клинической практике.

С помощью результатов общего анализа периферической крови (ОАК) легко можно определить нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ). Было высказано предположение, что НЛИ не только является предиктором системного воспалительного ответа, но и предиктором агрессии и ответа на лечение для некоторых видов солидных опухолей, таких как РПЖ [4-6]. Мужчины с повышенным уровнем PSA в сыворотке крови, но без диагноза РПЖ, имеют более высокий НЛИ по сравнению с теми, у кого PSA находится в пределах референсных значений, что говорит о том, что системное воспаление и/или активация иммунной системы в некоторой степени ассоциированы с повышением уровня PSA [7]. Изучалась потенциальная роль НЛИ при динами-

ческом наблюдении за пациентами с распространенным РПЖ, например, при его кастрационно-резистентных формах и при назначении химиотерапии на основе таксанов. В то же время, результаты исследований, посвященных применению НЛИ в первичной диагностике РПЖ и прогнозированию биохимического рецидива при локализованном раке, остаются противоречивыми [7-12]. В данном исследовании произведена оценка эффективности НЛИ как биомаркера у мужчин, подвергшихся трансектальной биопсии предстательной железы (ПЖ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов исследования 1075 пациентов мужского пола, обратившихся за медицинской помощью в клинику урологии Саратовского государственного медицинского университета в период 2014-2016 гг. Для всех пациентов были доступны результаты ОАК и анализа крови на PSA, включая соотношение общего и свободного PSA. Более глубокий анализ проведен на основании клинических данных 236 пациентов с уровнем PSA в «серой зоне», которым

была выполнена трансректальная биопсия предстательной железы. Возраст указанных пациентов, НЛИ, уровень PSA и соотношение фракций представлены в таблице 1.

НЛИ подсчитывался исходя из данных ОАК, при этом материал для ОАК брали путем венепункции одновременно с забором материала для анализа на PSA. Биопсия предстательной железы выполнялась, как правило, в течение одного месяца после анализа. В некоторых случаях биопсия ПЖ не проводилась в связи с наличием у пациентов активной инфекции мочевыводящих путей или практической нецелесообразности исследования (например, у пожилых пациентов с бессимптомным течением заболевания и ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет). Эти случаи в исследование не включались. Определялось пороговое значение НЛИ, а также чувствительность и специфичность с подсчетом площади под кривой (AUC) при анализе рабочей характеристики приемника (ROC-анализ), исходя из наличия или отсутствия РПЖ.

Анализ выполнялся с помощью U-теста Манна-Уитни и теста хи-квадрат. Порог статистической значимости (значение p) был установлен на 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Не получено статистически значимых различий ($p > 0,05$) по значениям НЛИ у мужчин с уровнем PSA менее 4 нг/мл (медиана – 2,07), от 4 до 10 нг/мл (медиана – 2,02) и более 10 нг/мл (медиана – 2,08) (рис. 1). Тем не менее, НЛИ был значительно выше ($p < 0,001$) у мужчин с уровнем PSA более 20 нг/мл (медиана – 2,55) по сравнению с больными, имеющими более низкий уровень (медиана – 2,02). В этом анализе использовано пороговое значение соотношения между свободным и общим PSA, применяемое в нашей клинике (0,15). НЛИ был значительно выше ($p < 0,001$) у мужчин с соотношением фракций PSA менее 0,15 (медиана – 2,02), чем у мужчин с соотношением фракций, равным 0,15 и более (медиана – 1,89).

Мы сравнили НЛИ у 236 пациентов, подвергшихся биопсии ПЖ. У 111 из них (47%) было подтвер-

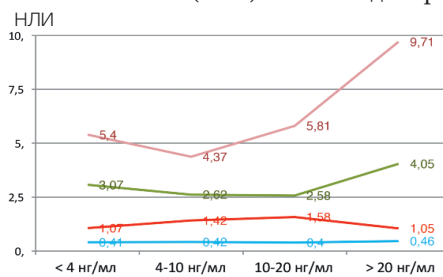


Рис. 1. Величина НЛИ у различных групп пациентов в зависимости от уровня PSA

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Показатель	Медиана	Диапазон показателя	Среднее значение ± стандартное отклонение
Возраст пациентов (лет)	71	40 – 92	72,1 ± 9,2
НЛИ	1,95	0,42 – 9,71	2,22 ± 1,03
PSA (нг/мл)	7,4	4,0 – 10,0	7,38 ± 1,53
Соотношение свободного и общего PSA	0,17	0,05 – 0,91	0,22 ± 0,08

Таблица 2. Унивариантный и мультивариантный анализ прогностической ценности переменных в отношении наличия рака предстательной железы

	n	Унивариантный анализ			Мультивариантный анализ		
		ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Возраст пациентов (≤ 70 лет / > 70 лет)	114/122	1,92	1,38-2,43	< 0,001	1,87	1,42-2,5	< 0,001
НЛИ (< 2,5 / ≥ 2,5)	49/187	2,09	1,5-2,83	< 0,001	2,3	1,61-3,15	< 0,001
PSA (< 5,5 нг/мл / ≥ 5,5 нг/мл)	58/178	1,88	1,39-2,45	< 0,001	1,66	1,3-2,15	< 0,05
Соотношение общего и свободного PSA (< 0,15 / ≥ 0,15)	140/96	2,73	2,04-3,5	< 0,001	2,81	2,29-4,33	< 0,001

ждено наличие РПЖ. На момент биопсии ни у одного пациента по данным доступных методов исследования не было выявлено отдаленных метастазов. У 39 (35,1%) пациентов с РПЖ он соответствовал по морфологическим критериям 1 градации по ISUP-2014 (классификация International Society of Urological Pathology от 2014 года), у 30 (27%) пациентов – 2 градации, у 23 (20,7%) – 3 градации, у 15 (13,5%) – 4 градации и у 4 (3,6%) – 5 градации.

НЛИ был значительно выше ($p < 0,001$) у мужчин, у которых был обнаружен рак предстательной железы (медиана – 2,04), по сравнению с теми, у которых РПЖ не был выявлен (медиана – 1,81). Вместе с тем, не было зафиксировано какой-либо значимой корреляции между значением НЛИ и морфологическими характеристиками опухоли.

На основании ROC-анализа получено пороговое значение для прогнозирования наличия РПЖ, равное 2,5. В результате мультивариантного анализа было установлено, что возраст пациента (отношение рисков [OR] = 1,87), НЛИ (OR = 2,3), уровень PSA (OR = 1,66) и соотношение общего и свободного PSA (OR = 2,81) являются независимыми факторами риска для прогнозирования РПЖ (таблица 2). Положительная и отрицательная предиктивная ценность для представленного порогового значения НЛИ составили 54,9% и 62,3% соответственно. Комбинация определения НЛИ и соотношения различных фракций PSA (с пороговым значением 0,15) изменила эти значения до 75,5% и 60,9%. Изменение пороговых значений соотношения фракцией PSA привело лишь к незначительным колебаниям предиктивной ценности данной комбинации маркеров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты данного исследования демонстрируют, что повышенный НЛИ ассоциирован с повышенной встречаемостью РПЖ, причем эта закономерность отмечается

даже внутри групп мужчин с сопоставимыми уровнями PSA. Растет доказательная база, подтверждающая, что системное воспаление сопровождается менее благоприятными показателями онкоспецифической выживаемости у пациентов с некоторыми солидными опухолями, например, с раком толстой кишки. Более того, существует мнение, что нестероидные противовоспалительные средства могут снизить риск развития РПЖ, исходя из предполагаемой критической связи между воспалением и простатическим канцерогенезом [10,12]. Было показано, что наличие воспалительного ответа можно подтвердить, определяя концентрацию С-реактивного белка и/или подъем НЛИ [5,13]. В частности, D. Minardi и соавт. сообщали, что повышение НЛИ может быть ассоциировано с плохим прогнозом при раке предстательной железы [7].

Зарубежными и отечественными исследователями неоднократно демонстрировались хорошая чувствительность и низкая специфичность анализа на PSA для дифференциальной диагностики РПЖ и ДППЖ [1,14]. Другие данные показывают, что мужчины с первично ложноположительным результатом анализа PSA имеют более высокую вероятность обнаружения РПЖ в дальнейшем [15]. Для совершенствования способности этого теста использовались дополнительные биомаркеры, включая соотношение между свободным и общим PSA, параметры PSA-кинетики и PSA-плотность [16]. Было предложено несколько пороговых значений для этого параметра, но идеальное в диагностическом плане так и не было подтверждено [1,17,18]. Кроме того, сама по себе биопсия ПЖ может давать ложно-отрицательный результат, учитывая то, что у 20% пациентов РПЖ обнаруживается при повторной биопсии.

НЛИ положительно коррелирует с уровнем PSA сыворотки крови. В настоящем исследовании эти наблюдения были подтверждены; кроме того, мы смогли предполо-

жить, что комбинация определения НЛИ и соотношения свободного и общего PSA значительно повышает точность прогнозирования положительного результата биопсии ПЖ. В соответствии с этим, НЛИ, либо один, либо в сочетании с другими маркерами, может оцениваться у мужчин, которым показана биопсия ПЖ. Исходя из ROC-анализа, пороговое значение для НЛИ было установлено равным 2,5. Представляется интересным, что в различных исследованиях, посвященных злокачественным опухолям других локализаций, пороговые значения НЛИ варьировали достаточно широко. Так, для распространенного рака поджелудочной железы они, в среднем, равнялись 5 [4]. Для холангиокарциномы и печеночных метастазов колоректального рака это значение тоже составляло 5. В исследованиях, посвященных почечноклеточному раку, пороговое значение НЛИ колебалось от 2 до 5 [13].

Взаимодействие между опухолью и иммунной системой организма может стимулировать пролиферацию клеток опухоли и метастазирование, а также активировать каскад воспалительных реакций, усугубляющий общее состояние онкологического пациента. В исследовании Z.G. Fridlender и соавт. было высказано предположение, что ассоциированные с опухолью нейтрофилы могут находиться в двух различных состояниях: как антитуморозные (N1-фенотип) и как протуморозные (N2-фенотип) факторы [19].

T. Kawahara и соавт. сообщают, что проводились иммуногистохимические исследования, чтобы обнаружить CD66b-положительные нейтрофилы и CD8-положительные лимфоциты в материале, полученном при радикальной простатэктомии. Однако, при этом не наблюдалось статистически значимой разницы по количеству инфильтрирующих CD66b-положительных и CD8-положительных клеток в ткани нормальной ПЖ и ткани аденокарциномы. Не наблюдалось также

значимой корреляции между количеством нейтрофилов и лимфоцитов, их соотношением и характеристиками опухоли (сумма баллов по шкале Глисона, стадия по результатам гистологического исследования) или исходом заболевания [20]. Поэтому могут потребоваться дополнительные исследования с иммуногистохимическим анализом полученного материала, особенно с изучением биоптатов. Наличие взаимосвязи между количеством внутриопухолевых нейтрофилов, CD8-лимфоцитов, их соотношением (в ОАК) и прогрессией заболевания было доказано в исследовании, посвященном плоскоклеточному раку пищевода [15]. Однако пока не были предприняты попытки по оценке роли НЛИ как маркера прогрессии опухоли для рака других локализаций. Существует острая необходимость в проведении подобных исследований в онкоурологии, так как остается актуальным поиск новых прогностических факторов рецидива после радикальной простатэктомии [21].

Основным ограничением проведенного авторами исследования является его ретроспективный характер. Мы не могли получить данные о подробных показаниях к выполнению биопсии ПЖ для каждого пациента. В связи с этим, нельзя исключить возможность искажения результатов, обусловленную осознанным подбором пациентов для трансректальной биопсии, основанном на комплексной оценке всех клинических и психологических факторов, а не на строгих критериях, как это делается при проспективных исследованиях. Некоторые пациенты могли самостоятельно принимать нестероидные противовоспалительные препараты в течение длительного времени по определенным показаниям, не имеющим отношения к изучаемому вопросу, что могло повлиять на зафиксированные показатели НЛИ. По данным медицинской документации не всегда можно было

однозначно судить о наличии асимптоматического или олигосимптоматического хронического простатита, который может сказаться как на уровне PSA, так и на значениях НЛИ. Кроме того, не исключено, что определенная доля пациентов подвергалась

повторной биопсии после отрицательного результата первичной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно констатировать, что, согласно нашим дан-

ным, НЛИ может играть роль биомаркера для диагностики РПЖ. Комбинирование НЛИ и других маркеров, таких как соотношение свободного и общего PSA, потенциально может повысить их предиктивную ценность. ■

Ключевые слова: биомаркер, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, простат-специфический антиген, рак предстательной железы, трансректальная биопсия предстательной железы.

Key words: biomarker, neutrophilic-lymphocyte index, prostate-specific antigen, prostate cancer, transrectal biopsy of the prostate.

Резюме:

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) – простой маркер системного воспалительного ответа, который может служить независимым прогностическим фактором при некоторых солидных злокачественных опухолях, включая рак предстательной железы (РПЖ), диагностика которого является актуальной проблемой современной урологии.

Материалы и методы. В данном исследовании проведена оценка роли НЛИ у мужчин, которым выполнялась биопсия предстательной железы (ПЖ) с целью первичной диагностики РПЖ. Изучены данные общего анализа крови, анализа на PSA и его свободной фракции у 1075 пациентов мужского пола, 236 из которых имели уровень PSA в «серой зоне» от 4 до 10 нг/мл и подверглись трансректальной биопсии. Статистически анализ выполнялся с помощью U-теста Манна-Уитни и теста хи-квадрат.

Результаты. НЛИ был значительно выше у мужчин с уровнем PSA выше 20 нг/мл по сравнению с больными с более низким PSA ($p < 0,001$). НЛИ также был значительно выше у пациентов с положительным результатом биопсии ($p < 0,001$). С помощью ROC-анализа установлено пороговое значение НЛИ, равное 2,5, самостоятельная положительная и отрицательная предиктивная ценность для него составили 54,9% и 62,3% соответственно. НЛИ демонстрировал хорошие предиктивные параметры в комбинации с соотношением свободного и общего PSA (с пороговым значением, равным 0,15): положительная и отрицательная предиктивная ценность составили 75,5% и 60,9% соответственно. Мультива-риантный анализ подтвердил самостоятельную прогностическую роль НЛИ в отношении диагноза РПЖ. Согласно полученным данным, НЛИ может служить новым биомаркером для диагностики РПЖ. Требуется дополнительное исследование для оценки НЛИ как потенциального маркера агрессивности и предиктора эффективности лечения РПЖ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Summary:

Neutrophil-lymphocyte ratio as an indicator of prostate cancer in biopsy tests

T.V. Shatyilko, V.M. Popkov, A.Yu. Korolyov, R.N. Fomkin, A.B. Polozov

Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a simple marker of a system inflammatory response, which can act as an independent prognostic factor for several solid malignant tumors, such as prostate cancer, whose diagnostics is an urgent problem of modern urology.

Materials and methods. In our study, we evaluated the role of NLR in male patients, who have undergone prostate biopsy aimed at primary diagnostics of prostate cancer. We have examined the data obtained from complete blood count and assays for prostate-specific antigen (PSA) and its free fraction in 1075 male patients. In 236 patients, the level of PSA was in the “gray zone” (4.0–10.0 ng/ml). They were subjected to transrectal biopsy. The analysis was performed using Mann–Whitney U test and chi-square test.

Results. NLR was found to be significantly higher in those men, whose PSA level more than 20 ng/ml, in comparison to other patients ($p < 0.001$). NLR was also significantly higher in biopsy-positive patients. We have determined the threshold value for NLR (2.5) using ROC analysis. Its individual positive and negative predictive values constituted 54.9% and 62.3%, respectively. NLR has demonstrated good predictive capacity in a combination with the ratio of free and total PSA (whose threshold value was 0.15): its positive and negative predictive values were 75.5% and 62.3%, respectively. The individual prognostic function of NLR for prostate cancer diagnostics was confirmed by multivariate analysis. According to the data obtained, NLR can serve as a new biomarker for prostate cancer diagnostics in men, who need to undergo prostate biopsy. Further studies are necessary in order to evaluate the role of NLR as a prospective marker of the severity of prostate cancer and as a predictor of the effectiveness of treatment.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Erol B, Gulpinar MT, Bozdogan G, Ozkanli S, Onem K, Mungan G et al. The cutoff level of free/total prostate specific antigen (f/t PSA) ratios in the diagnosis of prostate cancer: a validation study on a Turkish patient population in different age categories. *Kaohsiung J Med Sci* 2014;30(11):545-550. doi: 10.1016/j.kjms.2014.03.008.
2. Шатылко Т.В., Попков В.М., Фомкин Р.Н. Интегральный подход к дооперационному определению клинической значимости рака простаты. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014;11(3):345-348.
3. Omar J, Jaafar Z, Abdullah MR. A pilot study on percent free prostate specific Antigen as an additional tool in prostate cancer screening. *Malays J Med Sci* 2009;16(1):44-47.
4. Xue P, Kanai M, Mori Y, Nishimura T, Uza N, Kodama Y et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting palliative chemotherapy outcomes in advanced pancreatic cancer patients. *Cancer Medicine* 2014;3(2):406-415. doi: 10.1002/cam4.204.
5. Dalpiaz O, Pichler M, Mannweiler S, Martin Hernandez JM, Stojakovic T, Pummer K et al. Validation of the pretreatment derived neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a European cohort of patients with upper tract urothelial carcinoma. *Br J Cancer* 2014;110(10):2531-2536. doi: 10.1038/bjc.2014.180.
6. Demirtaş A, Sabur V, Akinsal EC, Demirci D, Ekmekcioglu O, Gulmez I et al. Can neutrophil-lymphocyte ratio and lymph node density be used as prognostic factors in patients undergoing radical cystectomy? *Sci World J* 2013;2013:703579. doi: 10.1155/2013/703579.
7. Minardi D, Scartozzi M, Montesi L, Burattini L, Bianconi M, Lacetera V et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients with prostate cancer. *Springerplus* 2015;4:255. doi: 10.1186/s40064-015-1036-1.
8. Van Soest RJ, Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Mercier F, Sonpavde G, Amir E. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic biomarker for men with metastatic castration-resistant prostate cancer receiving first-line chemotherapy: data from two randomized phase III trials. *Ann Oncol* 2014;26(4):743-9. doi:10.1093/annonc/mdu569.
9. Sonpavde G, Pond GR, Armstrong AJ, Clarke SJ, Vardy JL, Templeton AJ et al. Prognostic impact of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12(5):317-324. doi: 10.1016/j.clgc.2014.03.005.
10. Kawahara T, Ishiguro H, Hoshino K, Teranishi J, Miyoshi Y, Kubota Y et al. Analysis of NSAID-activated gene 1 expression in prostate cancer. *Urol Int* 2010;84(2):198-202. doi: 10.1159/000277599.
11. Ishiguro H, Kawahara T. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and prostatic diseases. *Biomed Res Int* 2014;2014:436123. doi: 10.1155/2014/436123.
12. Kawahara T, Miyoshi Y, Sekiguchi Z, Sano F, Hayashi N, Teranishi J et al. Risk factors for metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) predict long-term treatment with docetaxel. *PLoS One* 2012;7(10):e48186. doi: 10.1371/journal.pone.0048186.
13. McMillan DC, Canna K, McArdle CS. Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg* 2003;90(2):215-9. doi: 10.1002/bjs.4038.
14. Павлов В.Н., Измайлов А.А., Муратов И.И., Кутлияров Л.М., Урманцев М.Ф., Папоян А.О. и др. Анализ результатов полифокальной пункционной биопсии предстательной железы. *Медицинский альманах* 2015;37(2):72-73.
15. McDonald AC, Vira MA, Vidal AC, Gan W, Freedland SJ, Taioli E. Association between systemic inflammatory markers and serum prostate-specific antigen in men without prostatic disease – the 2001–2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *Prostate* 2014;74(5):561–567. doi: 10.1002/pros.22782.
16. Kilpelainen TP, Tammela TL, Roobol M, Hugosson J, Ciatto S, Nelen V et al. False-positive screening results in the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2011;47(18):2698–2705. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.055.
17. Попков В.М., Шатылко Т.В., Фомкин Р.Н. Прогнозирование результата патогистологического исследования простаты с помощью искусственной нейронной сети. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2014;10(2):328-332.
18. De Marzo AM, Platz EA, Sutcliffe S, Xu J, Gronberg H, Drake CG et al. Inflammation in prostate carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007;7(4):256–269. doi: 10.1038/nrc2090.
19. Fridlender ZG, Sun J, Kim S, Kapoor V, Cheng G, Ling L et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF-beta: 'N1' versus 'N2' TAN. *Cancer Cell* 2009;16(3):183–194. doi: 10.1016/j.ccr.2009.06.017.
20. Kawahara T, Fukui S, Sakamaki K, Ito Y, Ito H, Kobayashi N et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prostatic carcinoma in men undergoing needle biopsy. *Oncotarget* 2015;6(31):32169-32176. doi: 10.18632/oncotarget.5081.
21. Безруков Е.А., Лачинов Э.Л., Мартиросян Г.А. Факторы местного рецидива после радикальной простатэктомии. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):203-205.

REFERENCES (2, 14, 17, 21)

2. Shatylo T.V., Popkov V.M., Fomkin R.N. Integral'nyy podhod k dooperacionnomu opredeleniyu klinicheskoy znachimosti raka prostaty [An integrated approach to the preoperative determination of the clinical significance of prostate cancer]. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal* 2014;11(3):345-348. (In Russian)
14. Pavlov V.N., Izmaylov A.A., Muratov I.I., Kutliyarov L.M., Urmancev M.F., Papoyan A.O. et al. Analiz rezul'tatov polifokal'noj punkcionnoj biopsii predstatel'noj zhelezy [Analysis of the results of polyfocal puncture biopsy of the prostate] *Medicinskij al'manah* 2015;37(2):72-73. (In Russian)
17. Shatylo T.V., Popkov V.M., Fomkin R.N. Prognozirovanie rezul'tata patogistolog-icheskogo issledovaniya prostaty s pomoshch'yu iskusstvennoj nejronnoj seti [Predicting the result of pathohistological examination of prostate prostate with an artificial neural network]. *Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal* 2014;10(2):328-332. (In Russian)
21. Bezrukov E.A., Lachinov E.L., Martirosyan G.A. Faktory mestnogo recidiva posle radikal'noj prostathektomii [Factors of local recurrence after radical prostatectomy]. *Medicinskij vestnik Bashkortostana* 2015;10(3):203-205. (In Russian)