

DOI:10.26104/NNTIK.2023.94.34.011

Бейшембаев А.М., Ибраев Б.М., Монолов Н.К., Тургунбаев Т.Э.

**ЭРКЕКТИН УРУК БЕЗИНИН РАГЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ,
КЛАССИФИКАЦИЯСЫ ЖАНА ДИАГНОСТИКАСЫ**

Бейшембаев А.М., Ибраев Б.М., Монолов Н.К., Тургунбаев Т.Э.

**РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
КЛАССИФИКАЦИЯ И ДИАГНОСТИКА**

A. Beishembaev, B. Ibraev, N. Monolov, T. Turgunbaev

**PROSTATE CANCER: EPIDEMIOLOGY, CLASSIFICATION
AND DIAGNOSIS**

УДК: 616.65-006-036.22-07

Бул макалада эркектердин арасында кеңири таралган залалдуу шишиктердин бири болгон эркектин урук безинин рагынын эпидемиологиясы, классификациясы жана дарылоосу каралат. Урук безинин рагы урологиялык онкологиядагы эң коркунучтуу оорулардын бири болуп саналат, негизинен орто жаштагы жана улгайган эркектерде кездешет. Бирдиктүү мамлекеттин деңгээлинде массалык скринингди киргизүү оорулардын өнүккөн стадияларын олуттуу кыскартууга алып келиши мүмкүн. Оорунун көбөйүшү боюнча акыркы он жылдыктардагы маалыматтар берилген, генетикалык ыктуулук жана ар кайсы өлкөлөрдө айырмачылыктар талданган. TNM системасына ылайык простата рагынын классификациясы Глисон баллына өзгөчө көңүл буруу менен деталдуу сүрөттөлгөн. Заманбап диагностикалык ыкмалар, анын ичинде ПЭТ/КТ, биохимиялык изилдөө ыкмалары, анын ичинде шишик маркерлери жана гормондор сүрөттөлгөн.

Негизги сөздөр: эркектер, урук безинин рагы, эпидемиология, диагностика, дарылоо, диагностикалык ыкмалар, залалдуу шишик.

В данной статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, классификации и лечения рака предстательной железы – одного из самых распространенных злокачественных новообразований в мужской популяции. Рак предстательной железы – одно из самых грозных заболеваний в онкоурологии, встречается в основном у мужчин среднего и пожилого возраста. Внедрение массового скрининга в уровне отдельно взятого государства, может привести к значительному снижению запущенных стадий заболеваний. Приводятся данные за последние десятилетия по росту заболеваемости, анализируются генетическая предрасположенность и отличия в разных странах. Подробно описана классификация рака предстательной железы по системе TNM, особое внимание уделено шкале Глисона. Описаны современные методы диагностики, включая ПЭТ/КТ, биохимические методы исследования, в том числе онкомаркеры и гормоны.

Ключевые слова: мужчины, рак предстательной железы, эпидемиология, диагностика, лечение, методы диагностики, злокачественная опухоль.

This article discusses some questions in epidemiology, classification and treatment of prostate cancer, one of the most common malignant neoplasms in the male population. Prostate cancer is one of the most dangerous diseases in urological oncology, occurring mainly in middle-aged and elderly men. The introduction of mass screening at the level of a single state can lead to a significant reduction in advanced stages of diseases. The data for the last decade

on the increase in the incidence are given, the genetic predisposition and differences in different countries are analyzed. The classification of prostate cancer according to the TNM system is described in detail, special attention is paid to the Gleason scale. Modern diagnostic methods are described, including PET/CT, biochemical research methods, including tumor markers and hormones.

Key words: men, prostate cancer, epidemiology, diagnosis, treatment, diagnostic methods, malignant tumor.

Введение. Рак предстательной железы (РПЖ)

– является одним из наиболее распространенных злокачественных опухолей у мужчин среднего и пожилого возраста. Несмотря на возрастание уровня оказания медицинской помощи, новые методы ранней диагностики доступны не повсеместно, а результаты лечения остаются недостаточно благоприятными [1]. Более половины обратившихся мужчин диагностируются на поздних стадиях заболевания. При этом у более 80% пациентов новообразование обнаруживается в возрастном диапазоне старше 65 лет, а у данной категории мужчин имеется значительное количество других сопутствующих заболеваний, которые только затрудняют лечение и ухудшают прогноз течения РПЖ. Сопутствующие заболевания могут существенно влиять на выбор тактики лечения, создавая барьеры для проведения специфической терапии, приводя к ухудшению результатов лечения. Так, например, было описано, что у 18% пациентов с РПЖ имелись противопоказания для хирургического устранения обструкции мочевыводящих путей, а у 25% оперативное вмешательство выполнялось с высоким риском анестезиологического пособия [2].

В США рак предстательной железы в настоящее время является одной из самых часто встречающихся форм злокачественных опухолей у пациентов мужского пола: в 1996 году выявлено 317 000 новых больных, умерло - 41 400. При анализе статистических данных отмечается планомерное увеличение регистрируемых впервые выявленных пациентов РПЖ. Так, например, с 1990 года в США на 17% увеличилось количество больных РПЖ, при этом доля пациентов с запущенными стадиями неуклонно растет [3].

За последние декады частота заболеваемости и летальности от РПЖ значительно повысилась. Так, например, с 1989 по 1996 годы заболеваемость раком предстательной железы повысилась практически на 35%, тогда как смертность выросла на более чем 18%. Таким образом по росту заболеваемости РПЖ занимает лидирующие позиции, отставая только от меланомы [4].

Субстратом возникновения инвазивной аденокарциномы простаты считается простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени злокачественности (ПИН ВС). Однако в ряде случаев имеет место внутриацинарное или внутрипротоковое распространение инвазивной карциномы. Это согласуется с результатом предыдущих эпидемиологических научных исследований, рассматривающих возникновение высокодифференцированной карциномы или молекулярно-патологических исследований, показывающих, похожие геномы (например, слияние генов TMPRSS2-ЭРГ), а также молекулярные фенотипические изменения между ПИН ВС и раком. Кроме того, если некоторые случаи морфологические критерии для ПИН ВС на самом деле представляют собой внутриацинарный инвазивный рак, это может быть потенциально важным критерием для госпитализации больных без наличия верифицированного РПЖ [5].

Проведенные исследования показали большие различия в выживаемости среди больных раком предстательной железы в различных странах и регионах. Так в Дании, Исландии и Швеции у пациентов с диагнозом РПЖ были выявлены значительные различия на основе данных канцер-регистров. Авторами были проанализированы клинические сведения о времени постановки диагноза, стадии, а также другие клинические данные. В каждой конкретной стране были сопоставлены уровень заболеваемости и повышение смертности с учетом прогностических факторов заболевания. При дальнейшем анализе относительной выживаемости больных с распространенным раком предстательной железы отмечается возможное влияние национальных различий на время постановки диагноза. Вероятно, это объясняется различной структурой организации систем здравоохранения в этих странах [2].

Выживаемость в отдельных странах была сравнена с данными из предыдущих популяционных исследований. Разница в группе больных с метастазами была главной причиной различий в структуре выживаемости среди этих стран, в то время как заболеваемость, т.е. выявляемость метастатического рака предстательной железой была на одном уровне. Это еще раз подчеркивает отсутствие единой тактики паллиативного и симптоматического лечения больных с распространенным РПЖ [6].

До сих пор остается неизученным вопрос о нали-

чии расовых различий в структуре локального (местного) прогрессирования у мужчин после радикальной простатэктомии при локализованных формах РПЖ. В одной из работ, проанализированы некоторые неблагоприятные патологические критерии в идентичной группе негроидной и европеоидной расы с РПЖ [7].

Авторами были исследованы клинические данные 1104 мужчин (224 негроидов, и 880 европеоидов соответственно), перенесших радикальную простатэктомию между 1990 и 2012 годами. Был проанализирован анамнез, предоперационные данные общеклинических исследований, факторы прогноза и результаты патогистологических исследований после радикальных простатэктомий. В исследовании применялся многофакторный анализ для выявления возможных неблагоприятных прогностических факторов. Влияние расовых особенностей на результаты биохимических и клинических значений оценивали с использованием многофакторной регрессионной модели и анализа методом Каплана-Мейера. В ходе анализа полученных данных биохимический (маркерный) рецидив заболевания через 10 лет был отмечен у 59% представителей негроидной расы против 82% мужчин европеоидной расы соответственно ($p=0,003$). Не было никакого существенного различия в зависимости от наличия инвазии за пределы опухоли или присутствия раковых клеток по линии резекции, поражения лимфатических узлов, или других неблагоприятных патологических характеристик. Однако представители негроидной расы имели более высокий уровень инвазии семенных пузырьков (ИСП) по сравнению с мужчинами европеоидной расы (51% против 30%; $p=0,01$). После поправки на прежде известные предсказательные факторы данная расовая особенность оставалась предиктором инвазии семенных пузырьков. Следовательно, негроиды имеют повышенный риск инвазии семенных пузырьков после радикальной простатэктомии, особенно если у них по шкале Глисон ≤ 6 баллов. Финские ученые еще с начала 1990-х годов отмечали хорошие результаты хирургического лечения обструкции мочевыводящих путей при РПЖ III-IV стадиях заболевания. Были изучены такие данные как объем остаточной мочи (78 пациентов) и максимальная объемная скорость потока мочи (59 пациентов). Также, были обработаны сравнительные клинические данные пациентов с распространенным РПЖ перенесших орхиэктомию и группы больных, получавших эстрогены (полиэстрадиол фосфат по 160 мг ежемесячно в течение длительного периода времени, не менее 6 мес). Было доказано, что существенно лучшие показатели имелись в группе перенесших орхиэктомию, чем у пациентов, которые принимали высокие дозы эстрогена в течение первых шести месяцев лекарственной терапии [7].

Классификация рака предстательной железы.

В современной онкологии критерии для постановки рака в классификации TNM является признанной во всем мире. Клиническая стадия устанавливается до начала терапии и зависит от физикального осмотра, лабораторных и лучевых методов исследования. Патологическая стадия определяется после хирургического лечения при патогистологическом исследовании аутопсийного материала. Развитие молекулярных технологий, таких как геномное и протеомное профилирование злокачественных опухолей, анализ микро-РНК и ex-vivo лечение живой опухолевой ткани, возможно, поможет улучшить нынешнее понимание классификации по системе TNM [8, 9].

Шкала Глисона [10] является традиционной основой при оценке РПЖ. Имеются материалы ряда ученых об отдаленных результатах лечения РПЖ, стратифицированных по шкале Глисона, которая была принята в 2005 году ISUP (International Society of Urological Pathology). Данные дополнения предполагают, что важные аспекты биологии развития рака предстательной железы напрямую коррелируют с общепринятыми гистопатологическими данными. Была представлена концептуальная основа для возможного существования различных, но взаимосвязанных путей развития, в контексте шкалы Глисона при рассмотрении различных биологических и клинических аспектов рака предстательной железы. Это может быть полезно в определении РПЖ и при принятии решений в отношении лечения, и в интерпретации биологического течения и исходов лечения.

Шкала Глисона является принципиальным критерием в прогнозировании клинического течения рака простаты и оценке результатов его лечения.[10]. По шкале Глисона выделяют следующие варианты РПЖ:

- low-grade Gleason score (менее злокачественные опухоли) при сумме Глисона ≤ 6 баллам.
- intermediate Gleason score (средне злокачественные опухоли) при сумме Глисона равной 7 баллов.
- high-grade Gleason score (сильно злокачественные опухоли) при сумме Глисона от 8 до максимальных 10 баллов.

Оценка по шкале Глисона в 4 балла после простатэктомии в настоящее время признается в качестве важнейшего неблагоприятного фактора прогноза, ассоциированного с появлением биохимического рецидива и повышенной смертностью от РПЖ [11].

Клиническое значение шкалы Глисона и других факторов на момент постановки диагноза РПЖ, выбор тактики лечения, способы оценки его результатов и последствий являются предметом изучения ряда будущих клинических исследований. При этом в настоящее время по данным клинических и молекулярных наблюдений остается много неоднозначных моментов, требующих дальнейшего исследования [10, 12].

Отдельного внимания заслуживает так называемый **резистентный рак предстательной железы (РРПЖ)** – рак предстательной железы, который не реагирует на антиандрогенное лечение. На уровне генома, РРПЖ – это гетерогенное заболевание, которое характеризуется целым рядом генетических и эпигенетических повреждений. Эти поражения могут отличаться у разных пациентов, однако они имеют единый путь образования. Клинически диапазон фенотипической презентации или подтипы РРПЖ неопределимы, каждый фенотип имеют разные прогнозы и различные последствия после лечения. Были рассмотрены клинические подтипы РРПЖ на основе гистологических критериев, наличия отдаленных метастазов, клинической симптоматики, уровней онкомаркеров, таких как ПСА, циркулирующие опухолевые клетки, и нейроэндокринные маркеры [13, 14].

Современная диагностика РПЖ. Медицинская визуализация играет важную роль в диагностике и планировании тактики лечения пациентов РПЖ. Томография является более точным изображением исследуемого органа у пациентов при РПЖ путем обработки полученной анатомической, функциональной и визуальной информации. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/(КТ) в онкологии все чаще рассматривается как наиболее информативный метод медицинской визуализации.

ПЭТ/КТ. Необходимо отметить, что, наиболее распространенный радиофармпрепарат для ПЭТ/КТ, 18F-фтордезоксиглюкоза (ФДГ), относительно малоинформативен, когда вопрос касается диагностики предстательной железы. Однако в последние годы разработаны и применяются другие радиофармпрепараты, что повысило диагностическую чувствительность и точность исследования ПЭТ/КТ для пациентов с РПЖ. Среди них холины, помеченные 18F или 11C, продемонстрировали многообещающие результаты. Многие других новые радиофармацевтические препараты находятся в стадии разработки и оценки, проводятся доклинические и клинические исследования. Крупные проспективные клинические ПЭТ/КТ исследований у данной группы больных необходимы для установления диагностической ценности ПЭТ/КТ изображений у больных РПЖ [15].

Простатический специфический антиген (ПСА) – это специфический белок, который вырабатывается специальными клетками протоков простаты. В норме является обязательным компонентом эякулята или простатического сока. При подозрении на рак предстательной железы целесообразно определение ПСА, который при правильном использовании может являться весьма высокоспецифичным онкомаркером. Уровень ПСА широко используется для дифференциальной диагностики между доброкачественными и злокачественными новообразованиями предстательной железы.

Были проведены многочисленные клинические научные исследования, при которых была доказана неоспоримая диагностическая ценность ПСА. В настоящее время данный онкомаркер включен в обязательный перечень обследований, проводимых при подозрении на злокачественный процесс в предстательной железе [16].

Проводятся научные исследования в области поиска новых маркерных субстанций. Проспективно были определены предоперационные сывороточные уровни гормона тестостерона у 137 пациентов, которым затем была выполнена радикальная простатэктомия в университетской клинике Ульма (Австрия) с февраля 2011 по февраль 2012 года [17]. Были проведены анализы связи уровней гормонов и клинкоморфологических данных, в том числе стадия заболевания, оценка по шкале Глисона, концентрация ПСА. При анализе были применены непараметрические статистические тесты и анализ ROC-кривых. Предоперационный уровень сывороточного свободного тестостерона были значительно связаны с прогрессированием заболевания (3-4 стадия и/или наличием отдаленных мтс; $p = 0,047$) и поражением лимфатических узлов ($p = 0,027$). Кроме того, низкие значения тестостерона ($\leq 0,193$ мкг/Л; $p = 0,018$) и повышенный уровень глобулина связывающего половые гормоны ГСПГ ($>48,4$ нмоль/Л, $p = 0,043$) имеет прямую корреляцию с более высокими баллами по шкале Глисона. В свою очередь уровни эстрадиола не были связаны со стадией заболевания или степенью дифференцировки. Применяя многофакторный анализ, можно уверенно утверждать, что низкий уровень свободного тестостерона является независимым предиктором развития распространенных стадий заболевания. Определение в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) может быть использовано для прогнозирования фактора агрессивности рака предстательной железы перед радикальной простатэктомией.

Был проведен ретроспективный анализ 96 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию в университетской клинике г. Токио, после проведения биопсии. У всех было с T1c - T2N0M0 стадии рака предстательной железы в период между 2003 и 2008 годами. В анализе учитывались такие факторы, как выход опухоли за пределы предстательной железы, уровень ПСА, лютеинизирующего гормона, ФСГ, тестостерона, результаты биопсий и возраст пациентов. Все эти переменные были проанализированы методом логистической-линейного регрессионного анализа, чтобы определить, является ли ФСГ в сыворотке крови предиктором выхода опухоли за пределы предстательной железы. В результате выход опухоли за пределы предстательной железы был гистологически

подтвержден у 18 из 96 больных (18,8%). Статистический анализ подтвердил, что уровень ФСГ в сыворотке крови достоверно связан с выходом опухоли за пределы предстательной железы ($p=0,04$). Однако, возраст, уровень ПСА, шкала Глисона, количество опухолей в предстательной железе и уровень тестостерона в сыворотке крови достоверно не являются предикторами выхода опухоли за пределы предстательной железы. Измерение ФСГ в сыворотке крови в предоперационном периоде у пациентов с раком предстательной железы может обеспечить клинически значимую информацию о выходе опухоли за пределы предстательной железы [18].

Одним из перспективных методов является DESI - десорбционной ионизация электроспреем. Это масс-спектрометрический метод, основанный на ионизации воздуха с получением специфических липидных сигналов непосредственно из пораженной ткани простаты. С использованием многомерной статистики, эти масс-спектр эффекты могут быть использованы для дифференциации раковых и нормальных тканей. Метод был применен для 100 образцов из 12 больных людей, чтобы создать пул данных. Качество достигнутых данных оценивали, используя линейный дискриминантный анализ (PCA-Ilda) и обязательно подтверждали результатами патогистологического исследования послеоперационного материала. Перекрестная проверка показала $>95\%$ точность. Также рассматривался еще более быстрый и более удобный способ масс-спектрометрической дифференциации пораженных тканей, так называемый «сенсорный спрей» (СС). Результаты оценивались путем построения аналогичной базы данных характеристик опухоли и нормальной неизмененной ткани. Независимый набор из 70 проб биопсии от шести пациентов затем был использован для записи липидного профиля данных, полученных в 110 точек для оценки набора данных для СС-способа. Этот метод показал достоверные результаты, подтвержденные патогистологическим исследованием послеоперационного материала. Данные результаты позволяют предположить, что DESI и СС может быть полезным в дифференциации опухоли и нормальной ткани предстательной железы [19].

Интересны данные экспериментов, проводимых датскими исследователями с компьютерным чипом с трехмерной топологией, для оценки метастатического потенциала раковых клеток. В качестве материала были использованы культуры РПЖ с высокой метастатической активностью и раковые клетки неинвазивного рака простаты. Полученные результаты показывают, что данный метод может использоваться в качестве потенциального предиктора агрессивности метастазирования раковых клеток [20].

Заключение. Несмотря на развитие современных методов диагностики рака предстательной железы, перед онкологами остается большое количество нерешенных вопросов [21]. Отсутствие единых критериев оценки состояния таких больных, малое количество достоверно проанализированных случаев наблюдения, неоднородная клиническая картина (зачастую клиника смазана наличием других заболеваний) и низкая чувствительность являются важной научно-клинической проблемой, требующей скорейшего решения. Разработанные еще в прошлом столетии и неоднократно дополненные клинические классификации РПЖ и TNM остаются во много достаточно условными и в ряде случаев недостаточно точно отражают реальную тяжесть и характер процесса. Возможно, необходимо введение новых трендов в стадировании РПЖ, которые могут быть применены повсеместно вне зависимости, от региональных и расовых особенностей населения.

Литература:

- Zhang T., Armstrong A.J. Clinical phenotypes of castration-resistant prostate cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2013;11(11): 707-18. PMID: 24896544.
- Brasso K., Ingimarsdóttir I.J., Rusch E. et al. Differences in survival from prostate cancer in Denmark, Iceland and Sweden. *Eur J Cancer* 2013;49(8):1984-92. PMID: 23453749. DOI: 10.1016/j.ejca.2013.01.008.
- James N.D., Spears M.R., Clarke N.W. et al. Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the "Docetaxel Era": Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67(6):1028-38. PMID: 25301760. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.032.
- Аксель Е.М., Матвеев В.Б. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР. *Онкоурология* 2019; 15(2): 15-24. DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-15-24.
- Ye D., Zhu Y. Epidemiology of prostate cancer in China: an overview and clinical implication. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2015;53(4):249-52. PMID: 26269155.
- Luo Q., Yu X.Q., Smith D.P. et al. A population-based study of progression to metastatic prostate cancer in Australia. *Cancer Epidemiol* 2015;39(4):617-22. PMID: 25983117. DOI: 10.1016/j.canep.2015.04.013.
- Yamoah K., Walker A., Spangler E. et al. African-american race is a predictor of seminal vesicle invasion after radical prostatectomy. *Clin Genitourin Cancer* 2015;13(2):65-72. PMID: 25450037. DOI: 10.1016/j.clgc.2014.08.012.
- Cowherd S.M. Tumor staging and grading: a primer. *Methods Mol Biol* 2012;823:1-18. PMID: 22081335. DOI: 10.1007/978-1-60327-216-2_1.
- Kzhyshkowska J., Yin S., Liu T., Riabov V. et al. Role of chitinase-like proteins in cancer. *Biol Chem* 2016(1);397(3): 231-47. PMID: 26733160. DOI: 10.1515/hsz-2015-0269.
- Lavery H.J., Droller M.J. Do Gleason patterns 3 and 4 prostate cancer represents separate disease states? *J Urol* 2012; 188(5): 1667-75. PMID: 22998919. DOI: 10.1016/j.juro.2012.07.055.
- Ost P., Decaestecker K., Lambert B. et al. Prognostic factors influencing prostate cancer-specific survival in non-castrate patients with metastatic prostate cancer. *Prostate* 2014; 74(3): 297-305. PMID: 24395565. DOI: 10.1002/pros.22750.
- Santoni M., Piva F., Scarpelli M. et al. The origin of prostate metastases: emerging insights. *Cancer Metastasis Rev* 2015; 34(4): 765-73. PMID: 26363603. DOI: 10.1007/s10555-015-9597-6.
- Petrylak D.P. Current state of castration-resistant prostate cancer. *Am J Manag Care* 2013; 19(18 Suppl):358-65. PMID: 4494690.
- Vlaeminck-Guillem V., Gillet G., Rimokh R. SRC: marker or actor in prostate cancer aggressiveness. *Front Oncol* 2014(18); 4:222. PMID: 25184116. DOI: 10.3389/fonc.2014.00222.
- De Bari B., Alongi F., Lestrade L. et al. Choline-PET in prostate cancer management: the point of view of the radiation oncologist. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(3):234-47. PMID: 24813466. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2014.04.002.
- Marzola M.C., Chondrogiannis S., Ferretti A. et al. Role of 18F-choline PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer after radical prostatectomy: correlation with trigger PSA, PSA velocity, PSA doubling time, and metastatic distribution. *Clin Nucl Med* 2013;38(1):26-32. PMID: 23242060. DOI: 10.1097/RLU.0b013e318266cc38.
- Schnoeller T., Jentzmik F., Rinnab L. et al. Circulating free testosterone is an independent predictor of advanced disease in patients with clinically localized prostate cancer. *World J Urol* 2013;31(2):253-9. PMID: 22763628. DOI:10.1007/s00345-012-0902-5.
- Ide H., Terado Y., Sakamaki K. et al. Serum level of follicle-stimulating hormone is associated with extraprostatic extension of prostate cancer. *Prostate Int* 2013;1(3):109-12. PMID: 24223411. DOI: 10.12954/PI.13019.
- Kerian K.S., Jarmusch A.K., Pirro V. et al. Differentiation of prostate cancer from normal tissue in radical prostatectomy specimens by desorption electrospray ionization and touch spray ionization mass spectrometry. *Analyst* 2015(21); 140(4): 1090-8. PMID: 25521825. DOI: 10.1039/c4an02039a.
- Liu L., Sun B., Pedersen J.N. Probing the invasiveness of prostate cancer cells in a 3D microfabricated landscape. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 (26);108(17):6853-6. PMID: 21474778. DOI: 10.1073/pnas.1102808108.
- Gundem G., Van Loo P., Kremeyer B. et al. The evolutionary history of lethal metastatic prostate cancer. *Nature* 2015(16); 520(7547):353-7. PMID: 25830880. DOI:10.1038/nature14347