

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»,
г. Санкт-Петербург

РАННЕЕ ВЫЯВЛЕНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.К. Носов

Раннему выявлению рака предстательной железы в нашей стране уделяется мало внимания, развитие и внедрение современных методов лечения локализованных опухолей происходит медленно. Активная пропаганда принципов ранней диагностики РПЖ должна переломить ситуацию в лучшую сторону.

Традиционное различие между скринингом и стандартными диагностическими методами стирается, когда речь идет о раке предстательной железы (РПЖ). Обычно в скрининговое обследование включаются лица без клинических признаков конкретного заболевания с целью выявить болезнь на ранних стадиях, когда лечение может быть более эффективным и/или менее дорогим. Это характерно и для рака предстательной железы, так как развитие соответствующей симптоматики (учащение и затруднение мочеиспускания, микро- и макрогематурия, гемоспермия, боли в области малого таза, костях) может быть вызвано только местным или системным распространением процесса. Однако данные симптомы не патогномичны для этого заболевания, и более одной трети мужчин старше 50 лет имеют признаки поражения нижних отделов мочевыводящих путей, обусловленные доброкачественной гиперплазией, простатитом, нейрогенным мочевым пузырем [11, 19]. Подтверждая это, W.J. Catalona и соавт. (1994) продемонстрировали, что наличие подобной симптоматики не повышает риска выявления РПЖ, если не принимать во внимание риск, связанный с возрастом [9]. Таким образом, возникает вопрос, к какому типу – скрининговому или диагностическому – следует отнести методы раннего выявления рака предстательной железы у подобных больных? Для разрешения этого противоречия в современных европейских и американских рекомендациях для повседневной клинической практики предложены термины «раннее выявление рака предстательной железы» или «оппортунистический скрининг», которые подразумевают обследование мужчин как с симптомами поражения нижних отделов мочевыводящих путей, так и без них, инициируемое либо самим пациентом, либо его врачом. Классическое представление о популяционном, или массовом, скрининге с исключением пациентов с симптомами применимо только в рамках исследовательских программ [16, 31].

Важно помнить, что конечными целями обеих программ остается снижение уровня смертности и сохранение качества жизни пациентов, вошедших в скрининг. В 1991 году были опубликованы результаты исследования, продемонстрировавшего, что повышенный уровень ПСА ассоциирован с высоким риском выявления РПЖ [8]. С этого момента началась двадцатилетняя история скрининга, продемонстрировавшая снижение уровня выявляемых поздних стадий рака предстательной железы, увеличение количества ранних форм и стойкое снижение смертности от этого заболевания [23, 31] (рис. 1 и 2).

Первые годы активного скрининга в США продемонстрировали выраженный рост заболеваемости, что стало отражением диагностики большого числа occultных форм, но уже к 1995 году показатели значительно снизились и до настоящего времени колеблются в одних и тех же пределах. Параллельно отмечен некоторый рост смертности в доскрининговые годы с последующим стойким снижением, сохраняющимся до настоящего времени. Так, с 1975 по 1987 годы сохранялся ежегодный рост смертности на 0,9%, а за период 1987-1991 – на 3%. Снижение началось с 1991 года и составило около 0,4% ежегодно, а с 1994 года темп снижения увеличился до 4,1% ежегодно [23, 31] (рис. 1). Похожие результаты отмечены и в ряде Европейских стран: Австрии, Англии, Франции и Швеции, где зафиксирован рост уровня пятилетней выживаемости благодаря увеличению выявляемости нелетальных форм РПЖ [21]. Достоверно доказан факт снижения выявляемости запущенных форм РПЖ в скрининге, так называемый феномен «миг-



Рис.1. Уровень встречаемости и смертности от рака предстательной железы в США с 1975 года по 2005 год [5]

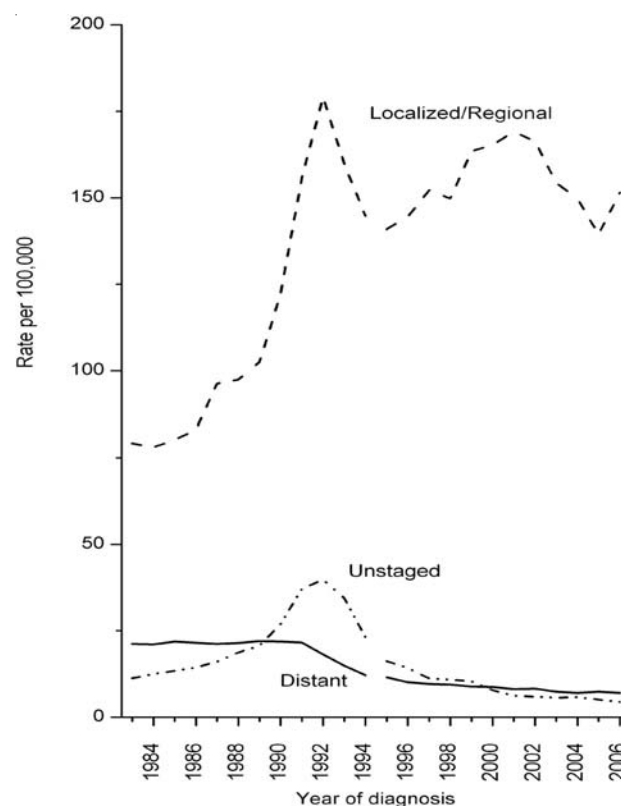


Рис. 2. Выявляемость рака предстательной железы по стадиям в США с 1984 года по 2006 год [5]

рации стадий». В США за период с 1991 по 2006 год обнаружение метастатического рака предстательной железы снизилось с 21,6 до 7,0 заболевших на 100000 мужчин и составляет 1-2% от всех впервые выявленных случаев (рис.2), но влияние этого факта на уровень смертности сомнительно [22]. Поэтому снижение уровня смертности от рака предстательной железы на фоне скрининга некоторые авторы склонны относить за счет значительного прогресса в лечении [9, 17].

Кроме оценки уровня заболеваемости и смертности исторически проводилось три основных типа исследований, оценивающих эффективность скрининговой программы: исследование «случай-контроль», международные и региональные сравнения, проспективные рандомизированные исследования. Они базируются на гипотезе о том, что скрининг снижает уровень смертности.

Исследования «случай-контроль». Agalliu I. и соавт. (2007) проанализировали скрининг у 706 погибших от РПЖ пациентов и 645 отнесенных в контрольную группу. Исследование проводилось в штате Вашингтон, оценивался диагностический период с 1993 года по 1996 год с периодом наблюдения до 2006 года. Статистический анализ продемонстрировал OR 0,38 (95%CI, 0,19-0,77), что достоверно свидетельствует об эффективно-

сти скрининга на основании ПСА и пальцевого ректального исследования (ПРИ) [2]. Сходные результаты были доложены Jacobsen S.J. и соавт. (1998) для скрининга, основанного только на ПРИ OR (0,32; 95% CI, 0,20–0,52) [24]. Однако подобные исследования, представленные Weinmann S. и соавт. (2005) и Concato J. И соавт. (2006), продемонстрировали противоположные результаты: OR составило 0,7 (95% CI, 0,46–1,1) и 1,13 (95% CI, 0,63–2,06) соответственно [13, 30]. Кроме того, эти работы отличались по методике проведения анализа. Отмечены различия в изначальном статусе пациентов, использование как ретроспективного анализа медицинской документации, так и опроса пациентов, а также различия в календаре скрининга. Методологические ограничения и противоречивые результаты этих исследований не позволяют достоверно оценить влияние скрининга на уровень смертности от РПЖ.

Международные и региональные сравнения

В разных популяциях мужчин, разграниченных географическими, политическими и другими факторами, скрининг представлен по-разному, в связи с чем и уровень смертности от РПЖ должен отличаться. В одном из

регионов Австрии – Тироле с 1993 года был начат активный массовый скрининг, основанный только на исследовании ПСА у мужчин 40-79 лет с последующим хирургическим лечением всех потенциально курабельных пациентов. Это позволило провести сравнение с другими регионами Австрии, где диагностика в это время проводилась традиционно. Через два года после начала скрининга отмечено 33% снижение уровня смертности в Тироле по сравнению с другими районами. В более позднем анализе 2005 года продемонстрировано, что уровень смертности в Тироле по сравнению с доскрининговым снизился на 57%, в то время как в остальных регионах Австрии снижение составило только 29% [5, 6]. Различия в уровне смертности были также зафиксированы в аналогичных исследованиях скрининга мужчин в США и Великобритании, что, вероятно, обусловлено более ранним активным выявлением РПЖ. Эти позитивные находки противоречат результатам сравнения уровня смертности от РПЖ в двух регионах Северной Америки: города Сиэтл (активный скрининг) и штата Коннектикут (оппортунистический скрининг) – как в первые годы скрининга, так и в отсроченном периоде уровень смертности в двух штатах был практически одинаков, несмотря на более выраженную заболеваемость и более частое выявление ранних форм в Сиэтле [26]. Кроме противоречивых результатов, одним из недостатков этих исследований считают принципиально различные подходы к лечению в разных регионах, что может, в свою очередь, значимо влиять на выживаемость [12], а также несравнимое исходное состояние участвующих мужчин по соматическому статусу. Таким образом, противоречивые результаты исследований и различия лечебной тактики в разных регионах не позволяют однозначно оценить влияние скрининга на уровень смертности от РПЖ.

Рандомизированные контролируемые исследования

До 2009 года результаты подобных исследований отсутствовали, две работы с рандомизацией: Quebec Prostate Cancer Study and Norrköping Trial, опубликованные в 2004 году, имели серьезные методологические недостатки, не позволившие достоверно оценить эффективность скрининга РПЖ [25, 27]. Долго ожидаемые результаты двух новых исследований были представлены в 2009 году.

Исследование Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial, было проведено в США, включало 76693 пациента в возрасте 55-74 лет; скрининг проводился с использованием исследования крови на ПСА и пальцевого ректального исследования. Через 7 лет наблюдения уровень смертности составил в группе скрининга 2,0 случая на 10000 наблюдений, а в контрольной группе 1,7 – hazard ratio составил 1,13 (95%, CI 0,75-1,70)[4]. Таким образом, смертность от РПЖ различалась незначительно.

В исследование European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) вошло 162243 мужчины в возрасте 55-69 лет, скрининг только на основании ПСА про-

водился каждые 4 года. После 9 лет наблюдения уровень смертности от РПЖ в группе скрининга был ниже на 20%, чем в контроле – hazard ratio составил 0,80 (95%, CI 0,65-0,98). Для предотвращения одного случая смерти от рака предстательной железы по результатам этого исследования необходимо, чтобы 1410 мужчин прошли скрининг и 48 с диагностированным заболеванием получили лечение [28].

Таким образом, два крупных проспективных рандомизированных исследования продемонстрировали противоречивые результаты, что так же как и в группах исследований, представленных ранее, связано с трудностями осуществления методологически идентичных работ и с различной тактикой лечения в медицинских учреждениях даже в пределах одной страны.

К сожалению, вопрос о соотношении благоприятных и неблагоприятных последствий раннего выявления РПЖ до сих пор остается спорным. Более того, неизвестно, насколько радикальная простатэктомия или лучевая терапия, назначаемые при клинически локализованном раке, повышают ожидаемую продолжительность жизни и улучшают качество жизни больного. В итоге большинство экспертов единодушны в том, что массовый скрининг в сегодняшних условиях нецелесообразен.

Различия в практических рекомендациях, по-видимому, в значительной степени обусловлены требованиями, предъявляемыми каждой группой экспертов к уровню доказательности данных о пользе скрининга.

Европейские рекомендации

Европейские рекомендации наименее требовательны, в их основу положены два основных принципа: 1) с какого возраста начинать раннее выявление и 2) какие временные интервалы должны соблюдаться между обследованиями. У мужчин начиная с 40 лет при начальном уровне ПСА менее 1нг/мл следующее обследование должно проводиться не ранее чем через 8 лет. Ранняя диагностика РПЖ у мужчин старше 75 лет с уровнем ПСА менее 3 нг/мл может не проводиться, так как риск смерти от этого заболевания крайне низок [16].

Рекомендации для США

Мужчины, не имеющие симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, с прогнозируемой продолжительностью жизни более 10 лет, должны быть информированы о возможности раннего выявления РПЖ с изложением всех «за» и «против». Мужчины со средним риском развития РПЖ должны получить эту информацию в 50 лет, имеющие высокий риск (афроамериканцы и пациенты, ближайшие родственники которых заболели РПЖ до 65 лет) информируются с 45 лет, имеющие крайне высокий риск (множественные случаи заболевания РПЖ у родственников в возрасте до 65 лет) – с 40 лет. Информация в основном должна доводиться «поставщиком медицинских услуг» (семейный врач) или надежными средствами массовой информации. На основании полученных данных пациент должен сам сделать выбор,

проходить обследование или нет, и дать устное информированное согласие.

Мужчины, не имеющие симптомов со стороны нижних мочевыводящих путей, с прогнозируемой продолжительностью жизни менее 10 лет, по своему возрасту или соматическому статусу не должны подвергаться скринингу, так как это не приведет к увеличению их продолжительности жизни. Если скрининг и лечение оказывают благотворное влияние, то оно наиболее выражено в возрастной группе 50–69 лет. У более пожилых мужчин польза от скрининга невелика вследствие большого числа ограничивающих жизнь заболеваний.

В рекомендациях подробно определена информация, которую должен получить пациент от своего лечащего врача:

1. РПЖ серьезно угрожает жизни мужчины.
2. Скрининг, основанный на определении ПСА и ПРИ, достоверно увеличивает выявление РПЖ на ранних стадиях по сравнению с мужчинами, не проходящими скрининг.
3. Скрининг РПЖ может быть ассоциирован со снижением риска смерти от этого заболевания, однако доказательств и мнения экспертов противоречивы.
4. Мужчины с выявленным в процессе скрининга РПЖ могут получить «напрасное лечение» в связи с тем, что их заболевание не представляет какого-либо клинического значения и, вероятнее всего, они умрут от других причин.
5. Лечение больных РПЖ может осложниться серьезными проблемами, связанными с недержанием мочи, нарушением эрекции и другими заболеваниями, выраженность которых может быть значительна.
6. Определение ПСА и пальцевое ректальное исследование могут давать как ложнопозитивные, так и ложнонегативные результаты. Поэтому могут быть выполнены «напрасные биопсии» предстательной железы или пропущен клинически значимый рак.
7. Выполнение биопсии предстательной железы может осложниться развитием инфекционного процесса или кровотечением; кроме того, биопсия может не выявить клинически значимый рак.
8. Не всем мужчинам с выявленным РПЖ будет необходимо немедленное лечение в связи с возможностью клинически незначимого рака. Однако эти пациенты могут регулярно наблюдаться врачом и при появлении признаков прогрессирования процесса будут подвергнуты своевременному лечению.

В заключение общения с пациентом необходимо еще раз отметить, что определение уровня ПСА без открытого обсуждения всех связанных с этим проблем неприемлемо. Мужчины, решившие пройти скрининговое обследование (пальцевое ректальное исследование или определение уровня ПСА), должны дать на это устное информированное согласие. Для того чтобы врач мог беспристрастно изложить пациенту все благоприятные и неблагоприятные последствия скрининга, должны быть разработаны различные вспомогательные материалы – от информационных буклетов до видеофильмов. В опубли-

кованной литературе до сих пор не описан оптимальный путь, облегчающий такое общение врача и больного. Для клинической медицины достаточно характерно, что общие сведения, содержащиеся в литературе и видеофильмах, требуют разной интерпретации в каждом конкретном случае. Возможно, при раке предстательной железы это лучше реализовывать посредством постоянной связи между узким специалистом и врачом первичной медицинской помощи.

Для мужчин, выбравших скрининг, рекомендовано:

1. Скрининг с исследованием крови на ПСА и пальцевым ректальным исследованием (или без ПРИ).
2. Скрининг должен проводиться **ежегодно** у мужчин с уровнем ПСА 2,5 нг/мл или выше.
3. При ПСА менее 2,5 нг/мл интервал для обследования должен составлять **2 года**.
4. У мужчин среднего риска развития РПЖ биопсия предстательной железы должна выполняться при значениях ПСА 4,0 нг/мл и выше.
5. У мужчин с уровнем ПСА 2,5–4 нг/мл показания для биопсии определяются, исходя из наличия дополнительных факторов риска: афроамериканцы, семейный анамнез РПЖ, пожилой возраст, патологические находки ПРИ. Предшествующая негативная биопсия снижает риск выявления РПЖ [31].

Характеристика скрининговых тестов

Врачи традиционно используют **пальцевое ректальное исследование** (ПРИ) для раннего выявления рака предстательной железы или прямой кишки, хотя ни в одном из контролируемых исследований не доказано, что это снижает уровень заболеваемости или смертности. Пальцевое ректальное исследование заключается в пальпации задней поверхности предстательной железы введенным в прямую кишку пальцем руки, на которую надевается перчатка. У практически здоровых мужчин выполнение этого исследования не сопряжено с каким-либо риском. Оно занимает мало времени, и многие врачи давно уже используют этот метод при обычных периодических профилактических обследованиях лиц среднего и пожилого возраста. Тем не менее, на сегодняшний день нет убедительных доказательств целесообразности использования этого теста в повседневной практике, так как оно не улучшает результатов скрининга на основании ПСА и не влияет на уровень смертности от РПЖ. В трех исследованиях «случай-контроль» оценивалась эффективность скрининга по ПРИ, в одном из них показана статистически значимое влияние, а в двух других получены противоположные результаты (OR, 0,53; 95% CI, 0,32–0,90; OR, 0,9; 95% CI, 0,5–1,7; OR, 0,84; 95% CI, 0,48–1,46) [18, 22, 24]. В двух рандомизированных исследованиях PLCO и ERSPC ПРИ не улучшало результатов скрининга с использованием ПСА [4, 28].

Однако в исследовании ERSPC у мужчин с уровнем ПСА более 3 нг/мл ПРИ достоверно улучшало выявление потенциально агрессивного РПЖ при биопсии [20]. Поэтому ПРИ у мужчин с ПСА 2,5–4 нг/мл может быть решаю-

щим в определении показаний для биопсии предстательной железы. Выполнение ПРИ принципиально необходимо у пациентов, принимающих финастерид или дуостерид, а также у страдающих гипогонадизмом.

Исследование крови на ПСА

Влияние этого теста на смертность от РПЖ подробно описано выше. Остался неосвещенным важный вопрос о пороговом значении ПСА, на основании которого может быть принято решение о проведении биопсии предстательной железы. Исторически в большинстве стран применяется значение в 4,0 нг/мл, однако в некоторых странах ориентируются на уровень 3,0 нг/мл, что связано с результатами исследований, подтверждающих потерю значимых раков предстательной железы в диапазоне от 3,0 до 4,0 нг/мл, особенно для низкодифференцированных форм. В исследовании Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) биопсия предстательной железы выполнялась при уровне ПСА 4,0 нг/мл и выше или при наличии изменений в ходе ПРИ; после 7 лет подобного скрининга всем включенным в исследование пациентам без диагноза РПЖ выполнялась биопсия предстательной железы, что позволило достоверно рассчитать чувствительность теста при разных пороговых уровнях. Показана относительно низкая чувствительность теста ПСА в выявлении рака предстательной железы – для порогового уровня 4,0 нг/мл она составила 20,5%, а для 3,0 нг/мл – 32,2%. Важно отметить, что чувствительность для выявления низкодифференцированных опухолей была значительно выше: для 4,0 нг/мл – 51%, для 3,0 нг/мл – 68% [29]. Однако, наряду с более значимой чувствительностью при уровне ПСА 3,0 нг/мл и выше, значительно чаще встречаются ложно-положительные случаи скрининга, чаще выполняются неоправданные биопсии и чаще выявляются клинически незначимый РПЖ. В связи с этим для мужчин среднего риска развития РПЖ рекомендован пороговый уровень ПСА 4,0 нг/мл, а от 2,5 до 4,0 нг/мл – только для пациентов с высоким риском.

Вторым важным моментом является временной интервал повторных исследований крови на ПСА. Достоверные результаты исследований, характеризующие этот параметр, отсутствуют. В единственном рандомизированном исследовании ERSPC, показавшем снижение уровня смертности в группе скрининга, соблюдался интервал в 4 года с пороговым уровнем ПСА 3,0 нг/мл. Это доказывает, что обследования могут проводиться реже чем один раз в год [28]. Целесообразность увеличения интервалов скрининга подтверждает ряд работ, в которых обследования проводились с интервалом в 2 года у мужчин от 40 лет с пороговым уровнем ПСА 4,0 нг/мл. Было показано значительное уменьшение числа проводимых скрининговых тестов, числа биопсий, выявления клинически незначимых форм РПЖ и стоимости программы. В исследовании PLCO доказана низкая вероятность повышения ПСА более 4 нг/мл у мужчин с первоначальным его уровнем менее 1 нг/мл в течение нескольких лет, вероятность роста составила 0,24% через 1 год и 0,51% через 2 года

[14]. На основании этих результатов в Европейских рекомендациях при уровне ПСА менее 1 нг/мл очередное обследование должно проводиться через 8 лет. Однако, учитывая основную цель скрининга – раннее выявление РПЖ и возможность развития его низкодифференцированных форм при низких значениях ПСА, американские рекомендации более консервативны – мужчины с уровнем ПСА менее 2,5 нг/мл могут проходить скрининг с интервалом 2 года, при значениях выше 2,5 нг/мл – ежегодно.

В 1992 году по материалам исследования Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) Carter H.B. и соавт. (1992) показали, что прирост ПСА более 0,75 нг/мл в год ассоциирован с высоким риском развития РПЖ [7]. Объективно оценить прирост сложно из-за невозможности точной воспроизводимости теста; уровень маркера может меняться изо дня в день, разное оборудование и диагностические наборы реактивов дают различные цифры в пределах допустимой погрешности, что при низких значениях ПСА может быть значимым. Результаты контрольных тестов могут различаться почти в четверти случаев. В цитируемом выше исследовании (PCPT) прирост ПСА не показал достоверного влияния на риск выявления РПЖ [29]. Сходные результаты получены и в рандомизированном исследовании ERSPC [28]. Учитывая противоречивые данные о ценности этого теста, использование его в повседневной практике не рекомендовано.

Диагностика и лечение клинически незначимого РПЖ

Диагностика и лечение клинически незначимого РПЖ – тяжелая расплата за его скрининг, так как большинство мужчин имеют шанс умереть от других причин, прежде чем у них разовьются симптомы рака предстательной железы. Уровень диагностики клинически незначимого РПЖ был оценен в ряде исследований и составил 20-84% [10]. В рандомизированном исследовании ERSPC было показано, что для предотвращения одного случая смерти от рака предстательной железы необходимо, чтобы 1410 мужчин прошли скрининг и 48 с диагностированным заболеванием получили лечение; уровень «избыточной диагностики» составил 27% для мужчин 55 лет, а в возрасте старше 75 лет увеличился до 56% [15]. Врач всегда должен помнить об этих убедительных цифрах, обсуждая необходимость раннего выявления РПЖ с каждым пациентом.

Заключение

Статистика структуры заболеваемости РПЖ и смертности в России удручает. При сравнении с американскими результатами становится понятно, что в настоящее время мы находимся на уровне начала девяностых годов, когда только закладывалась эпоха скрининга рака предстательной железы. В 2008 году в среднем по стране только 15,4% больных с впервые в жизни установленным диагнозом были выявлены при профосмотре. Максимальное значение этого показателя отмечено в

Калужской области, а в 13 регионах данное заболевание при профосмотрах не выявлялось вообще. Удельный вес больных I–II стадии среди пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ увеличивается незначительно: с 34,0% в 1993 году до 44,0% в 2008 году. Выявление IV стадии в 1993 году составило 19,3%, в 2001 – 23,6%, а в 2008 – 19,0%. Для сравнения, в США выявление IV стадии не превышает 2%, а уровень смертности от РПЖ стойко снижается в течение последних

20 лет. В России же показатель смертности от злокачественных опухолей предстательной железы в период с 1998 года по 2008 год вырос на 57,6% [1]. Эти цифры говорят о том, что вопросу раннего выявления рака предстательной железы в нашей стране уделяется мало внимания; развитие и внедрение современных методов лечения происходит медленно. Активная пропаганда принципов ранней диагностики РПЖ должна переломить ситуацию в лучшую сторону.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешилев Д.А. и соавт. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. – 2010. – №1. – С.4-11.
2. Agalliu I, Weiss N.S., Lin D.W., Stanford J.L. Prostate cancer mortality in relation to screening by prostate-specific antigen testing and digital rectal examination: a population-based study in middle-aged men. *Cancer Causes Control*. – 2007. – Vol.18 – P.931-937.
3. Albertsen P.C. The prostate cancer conundrum // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol.95. – P.930-931.
4. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. 3rd, et al. PLCO Project Team. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // *N. Engl. J. Med.* – 2009 – Vol.26. – P.1310-1319.
5. Bartsch G, Horninger W, Klocker H. et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate-specific antigen mass screening in the Federal State of Tyrol, Austria // *Urology*. – 2001. – Vol.58. – P.417-424.
6. Bartsch G, Horninger W, Klocker H. et al. Tyrol Prostate Cancer Demonstration Project: early detection, treatment, outcome, incidence and mortality // *B.J.U Int.* – 2008. – Vol.101. – P.809-816.
7. Carter H.B., Pearson J.D., Metter E.J. et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA*. – 1992. – Vol.267. – P.2215-2220.
8. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol.324. – P.1156-1161.
9. Catalona W.J., Richie J.P., Abmann F.R. et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men // *J. Urol.* – 1994. – Vol.151. – P.1283-1290.
10. Chisato Hamashima, Tomio Nakayama, Motoyasu Sagawa et al. The Japanese Guideline for Prostate Cancer Screening // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – Vol.39. – №6. – P.339-351.
11. Chute C.G., Panser L.A., Girman C.J. et al. The prevalence of prostatism: a population-based survey of urinary symptoms // *J. Urol.* – 1993. – Vol.150. – P.85-89.
12. Collin S.M., Martin R.M., Metcalfe C. et al. Prostate-cancer mortality in the USA and UK in 1975-2004: an ecological study // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol.9. – P.445-452.
13. Concato J., Wells C.K., Horwitz R.I. et al. The effectiveness of screening for prostate cancer: a nested case-control study // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol.166. – P.38-43.
14. Crawford E.D., Pinsky P.F., Chia D. et al. Prostate specific antigen changes as related to the initial prostate specific antigen: data from the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial // *J. Urol.* – 2006. – Vol.175. – P.1286-1290; discussion 1290.
15. Draisma G., Boer R., Otto S.J. et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol.95. – P.868-878.
16. EAU Guidelines, 2010.
17. Etzioni R., Feuer E. Studies of prostate-cancer mortality: caution advised // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol.9. – P.407-409.
18. Friedman G.D., Hiatt R.A., Quesenberry C.P. Jr., Selby J.V. Case-control study of screening for prostatic cancer by digital rectal examinations // *Lancet*. – 1991. – Vol.337. – P.1526-1529.
19. Garraway W.M., Collins G.N., Lee R.J. High prevalence of benign prostatic hypertrophy in the community // *Lancet*. – 1991. – Vol.338. – P.469-471.
20. Gosselaar C., Roobol M.J., Roemeling S., Schroder F.H. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam // *Eur. Urol.* – 2008. – Vol.54 – P.581-588.
21. Helgesen F., Holmberg L., Jobansson J.E. et al. Trends in prostate cancer survival in Sweden, 1960 through 1988, evidence of increasing diagnosis of non-lethal tumours // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1996. – Vol.88. – P.1216-1221.
22. Horner M., Ries L., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006. Bethesda, MD: National Cancer Institute - 2009.

23. Ilic D., O'Connor D., Green S., Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control.* – 2007. – Vol.18. – P.279-285.
24. Jacobsen S.J., Bergstralb E.J., Katusic S.K. et al. Screening digital rectal examination and prostate cancer mortality: a population-based case-control study // *Urology.* – 1998. – Vol.52. – P.173-179.
25. Labrie F., Candas B., Cusan L. et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial // *Prostate.* – 2004. – Vol.59. – P.311-318.
26. Lu-Yao G., Albertsen P.C., Stanford J.L. et al. Screening, treatment, and prostate cancer mortality in the Seattle area and Connecticut: fifteen-year follow-up // *J. Gen. Intern. Med.* – 2008. – Vol.23. – P.1809-1814.
27. Sandblom G., Varenhorst E., Lofman O. et al. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden // *Eur. Urol.* – 2004. – Vol.46. – P.717-723; discussion 724.
28. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol.360. – P.1320-1328.
29. Thompson I.M., Ankerst D.P., Chi C. et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2006. – Vol.98. – P.529-534.
30. Weinmann S., Richert-Boe K.E., Van Den Eeden S.K. et al. Screening by prostate-specific antigen and digital rectal examination in relation to prostate cancer mortality: a case-control study // *Epidemiology.* – 2005. – Vol.16. – P.367-376.
31. Wolf Andrew M.D., Wender R.C., Etzioni R. B. et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Prostate Cancer: Update 2010 // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 60. – P.70-98.