

ФГУ «НИИ онкологии
им. Н.Н.Петрова
Росмедтехнологий»¹,
ГОУ ДПО «СПб МАПО
Росздрава»²,
Санкт-Петербург

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКА И СТАДИРОВАНИЕ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.В.Воробьев^{1,2}, П.И.Крживицкий¹

Профилактическое обследование мужчин с целью обнаружения «доклинического» рака простаты приводит к увеличению численности выявляемых больных, изменению соотношения между локализованными и распространенными формами процесса, более широкому использованию радикальных методов лечения и уменьшению смертности от рака... Для большинства регионов нашей страны актуальность внедрения скрининга не вызывает сомнений, т.к. около 80% больных к моменту установления диагноза рака предстательной железы имеют распространенные формы болезни

Рак предстательной железы (РПЖ) входит в число наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин [48]. Рост заболеваемости раком предстательной железы достигает 3% за год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев к 2030 году [16]. Как показывают эпидемиологические исследования, заболеваемость в различных странах неодинакова. Одно из первых мест по уровню заболеваемости раком предстательной железы занимают США, причем самая высокая заболеваемость регистрируется среди афроамериканцев (116 на 100000 человек в год); среди белых мужчин аналогичный показатель составляет 71 на 100000 человек в год. Наиболее низкая заболеваемость раком предстательной железы отмечается в Китае, Индии и Японии (менее 10 на 100000 человек в год). Заболеваемость раком предстательной железы в России составляет 20-30 на 100000 человек, причем отмечается ее быстрый рост; прирост абсолютного числа заболевших в 2003 году составил 104% по сравнению с 1993 годом [2]. Смертность от рака предстательной железы в России занимает 5-е место после рака легкого, рака желудка, опухолей прямой и ободочной кишки [2].

Факторами, повышающими риск заболевания, считаются возраст, наличие рака предстательной железы у родственников (отца, братьев), проживание в регионах с высокой заболеваемостью, малоподвижный образ жизни и высококалорийная диета с большим содержанием жиров животного происхождения [18, 53, 55].

К важным биологическим особенностям рака предстательной железы относятся наличие так называемых «латентных» опухолей. Латентный рак характеризуется выявлением (по данным морфологического исследования ткани предстательной железы) структур злокачественной опухоли при полном отсутствии клинических проявлений болезни. Частота обнаружения очагов латентного рака составляет для мужчин 50 лет 15-30% и, существенно увеличиваясь с возрастом, достигает 75% для 80-летних [58]. В то время как заболеваемость раком предстательной железы в разных странах различна, выявляемость латентного рака практически одинакова во всех регионах мира. Последнее обстоятельство позволяет предполагать, что проявляющиеся клинически формы рака простаты развиваются в результате промоции и прогрессии **латентных** опухолей под воздействием дополнительных экзогенных и/или эндогенных факторов. Косвенным доказательством справедливости такой точки зрения является увеличение заболеваемости, ассоциированное с миграцией населения из Китая и Японии в США. Так, среди этнических китайцев, проживающих в Соединенных Штатах Америки, клинически манифестированный рак простаты встречается в 7 раз чаще, чем в Китае; аналогичный показатель для этнических японцев составляет 3 раза.

Влияние диетических моментов на возможность трансформации очагов латентного рака простаты в клинически значимую опухоль считается настолько существенным, что официальный орган Европейской ассоциации урологов газета *European Urology Today* в декабре 2004 года опубликовала статью итальянских исследователей Iannucci M., Nicolai M. и Tenaglia R.L., посвященную профилактике рака и других заболеваний предстательной железы посредством изменения диеты. Вещества, благотворно влияющие на процессы в предстательной железе, и пищевые продукты, употребление которых, по мнению авторов, следует увеличить, представлены в табл. 1.

Многочисленные данные о роли андрогенов как фактора, повышающего пролиферативную активность эпителия предстательной железы, породили предполо-

Таблица 1

Химические агенты и пищевые продукты, благотворно влияющие на предстательную железу

Агент	Продукт	Механизм действия
Ликопены	Томаты, фрукты, овощи	1. Антиоксиданты 2. Торможение клеточного цикла
Полифенолы	Чай (400 мг на чашку)	1. Антиоксиданты 2. Воздействие на энзимные системы, индукция апоптоза 3. Торможение EGF, высвобождение TNF
Изофлавоноиды	Зеленый чай	1. Антиоксиданты 2. Активация TGF- β 3. Торможение ангиогенеза
Витамин D	Томаты, фрукты, каротиноиды, УФО	1. Дифференцировка клеток 2. Торможение роста клеток 3. Индукция апоптоза
Витамин E	Семена растений	1. Антиоксиданты 2. Антипролиферативное действие
Селен	Растения	1. Антиоксиданты 2. Торможение роста клеток
Цинк	Вода, фрукты	1. Индукция апоптоза

жение о том, что устранение андрогенной стимуляции может противодействовать развитию рака простаты. Эта гипотеза была подтверждена данными рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, продемонстрировавшего снижение риска заболевания раком предстательной железы на 24,8% среди мужчин, длительно (в течение 7 лет) получавших финастерид [11]. Действие финастерид связывают с блокированием 5-альфа-редуктазы – фермента, ответственного за превращение неактивного тестостерона в дигидротестостерон, стимулирующий пролиферацию простатического эпителия. При обсуждении результатов этих исследований на конференции в Париже 19 декабря 2005 года ведущими урологами Европы был достигнут консенсус о целесообразности рекомендовать применение препаратов финастерид в качестве средства медикаментозной профилактики рака предстательной железы [57].

Отсутствие симптомов в ранних стадиях рака предстательной железы определило необходимость разработки системы скрининга, то есть профилактического обследования мужского населения с целью активного выявления пациентов, страдающих «доклиническими» формами болезни.

Особую актуальность диагностика локализованных опухолей предстательной железы приобрела за последние 20–25 лет благодаря появлению реальных шансов на радикальное излечение. Возможность оказания эффективной помощи больным с хорошими 10-летними результатами, в свою очередь, обусловлена усовершенствованием хирургической техники простатэктомии и успешным развитием лучевой терапии, включая современные методики брахитерапии.

Большинство исследователей считают целесообразным проведение скрининга мужчин, начиная с 40–50 лет [24, 66]. В то же время, как показывает клинический опыт, пациенты могут быть значительно моложе 40 лет; поэтому молодой возраст никогда не должен рассматриваться в качестве аргумента для исключения у больного рака предстательной железы [14]. Верхняя возрастная граница для лиц, подлежащих профилактическому обследованию с целью выявления доклинических форм рака простаты, обычно определяется как 70–75 лет.

Считается, что к 70 годам здоровье большинства мужчин существенно подорвано хроническими заболеваниями, главным образом, болезнями сердечно-сосудистой системы, в связи с чем у пациентов имеются серьезные противопоказания к выполнению обширных и травматичных радикальных операций по поводу рака предстательной железы. Оценка тяжести общесоматической патологии часто приводит к печальному заключению, что ожидаемая продолжительность жизни больного составит, по всей вероятности, менее 10 лет. Выявление рака простаты в доклинической стадии для таких пациентов не является актуальным, так как результаты применяемой обычно антиандрогенной терапии весьма незначительно зависят от степени местного распространения опухоли. Изложенные выше соображения используются для оправдания постулата, согласно которому среди мужчин старше 70–75 лет проведение скрининга не показано, а обследование с целью диагностики рака предстательной железы без ущерба для продолжительности и качества жизни может быть начато при появлении клинических симптомов. Соглашаясь с такой концепцией в целом, следует отметить, что она не является безупречной, так как состояние здоровья и биологический возраст пациентов далеко не всегда могут быть охарактеризованы числом прожитых лет.

В настоящее время показано, что внедрение скрининга приводит к существенному увеличению численности выявленных больных, изменению соотношения между локализованными и распространенными формами процесса, более широкому использованию радикальных методов лечения и уменьшению смертности от рака. Американская Урологическая Ассоциация (American Urological Association) и Американское общество онкологии (American Cancer Society) рекомендуют ежегодное проведение скрининговых мероприятий среди мужчин старше 50 лет; ожидаемая продолжительность жизни которых составляет, по меньшей мере, 10 лет, а также среди мужчин более молодого возраста (начиная с 40 лет), относящихся к группам высокого риска (афроамериканцев и лиц, имеющих больных раком простаты среди кровных родственников) [58, 66].

В Западной Европе мнения урологов о скрининге мужского населения до настоящего времени противоречивы. Возражения против целесообразности профилактического обследования связаны с тем, что выявленные благодаря скринингу пациенты часто имеют латентные или «клинически незначимые» опухоли, не представляющие угрозы с точки зрения продолжительности и качества жизни. Следствием такой «гипердиагностики» является необоснованное применение травматичных радикальных методов лечения, т.е. имеет место «перелечивание» больных [58, 51]. К сожалению, современная онкология не располагает надежными средствами предсказания характера течения болезни и часто неспособна отдифференцировать индолентные формы рака простаты от высоко агрессивных опухолей. Поэтому для многих стран Западной Европы «перелечивание» представляется реальной и весьма далекой от разрешения проблемой [51].

Для большинства регионов нашей страны актуальность внедрения скрининга не вызывает сомнений, т.к. согласно статистическим данным Е.М. Аксель и соавторов (2005), около 80% больных к моменту установления диагноза рака предстательной железы имеют распространенные формы процесса.

Идеального диагностического теста на рак предстательной железы, то есть теста, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью, до настоящего времени нет. Поэтому большинство диагностических программ, в том числе и скрининговых, базируются на сочетании использовании трех методов – анализа крови на простатоспецифический антиген (ПСА), пальпации предстательной железы через прямую кишку (ПРИ) и ультразвукового исследования ректальным датчиком (ТРУЗИ).

Главным компонентом скрининга в настоящее время, безусловно, является количественное определение в сыворотке крови простатоспецифического антигена (ПСА). Тест характеризуется хорошей воспроизводимостью, высокой чувствительностью, неинвазивностью, сравнительно небольшой стоимостью и позволяет обследовать многочисленные группы мужского населения [5, 47]. Выполнение теста не требует непосредственного контакта исследуемого с врачом, что делает анализ еще более привлекательным для массового применения.

Простатический специфический антиген впервые был выделен группой исследователей во главе с М. Wang в 1979 году и представляет собою гликопротеид, продуцируемый секреторными клетками эпителия предстательной железы и обладающий протеолитической активностью. Основное количество ПСА сосредоточено в протоках и ацинусах предстательной железы, является составной частью простатического секрета и способствует разжижению семенной жидкости.

В физиологических условиях не более 0,1% всего количества ПСА проникает через базальную мембрану и попадает в кровь. При поступлении в кровь ПСА связывается с содержащимися в ней ингибиторами протеаз, в результате чего в сыворотке крови можно обнаружить как свободный антиген, так и ПСА в связанных молеку-

лярных формах, не обладающих специфической ферментативной активностью – преимущественно в комплексе с альфа 1-антихимотрипсином и альфа 2-макроглобулином.

Повышение уровня ПСА в сыворотке крови отмечается при различных по этиологии состояниях, сопровождающихся нарушением барьера между системой протоков предстательной железы и кровеносным руслом. Наиболее часто к повышению уровня ПСА приводят воспалительные процессы (простатит, абсцесс), доброкачественная гиперплазия и злокачественные новообразования предстательной железы. Нельзя забывать, что урологические манипуляции, травмирующие предстательную железу, тоже сопровождаются увеличением ПСА [17].

Таким образом, обладая органоспецифичностью, ПСА не является специфически – опухолевым маркером, чем объясняется значительное количество ложно-положительных заключений при использовании ПСА в качестве теста для скрининга с целью выявления рака.

Уровень ПСА имеет тенденцию к увеличению с возрастом [41]. Поэтому понятие “допустимой верхней границы нормы” для разных возрастных групп различно и колеблется от 2,5 нг/мл для мужчин 40 – 49 лет до 6,5 нг/мл в 70 – 79 лет (табл.2).

Таблица 2
Допустимые “нормальные” значения ПСА в зависимости от возраста

Возраст (лет)	40 – 49	50 – 59	60 – 69	70 – 79
ПСА (нг/мл)	2,5	3,5	4,5	6,5

Обычно верхней границей нормы считают ПСА=4,0 нг/мл, однако в последние годы прослеживается тенденция к детальному обследованию лиц с меньшим уровнем ПСА вплоть до 2,5 нг/мл [38].

Для того чтобы отдифференцировать повышение ПСА, вызванное воспалительными процессами, от увеличения ПСА, обусловленного злокачественной опухолью простаты, рекомендуется повторное выполнение теста после курса антибактериальной терапии. Противовоспалительное лечение в течение 3–4 недель обычно приводит к нормализации ПСА у больных простатитом; при раке предстательной железы уровень антигена под влиянием антибактериальных препаратов не уменьшается.

Наибольшие диагностические трудности вызывает увеличение ПСА, обусловленное доброкачественной гиперплазией (“аденомой”) предстательной железы. Умеренное повышение уровня ПСА в диапазоне, именуемом “серой зоной” и соответствующем 4–10 нг/мл, более чем в 70% случаев вызывается доброкачественной гиперплазией [66].

Это обстоятельство дает основание говорить о значительном количестве ложно-положительных заключений по данным теста на ПСА, что, в свою очередь, приводит к необходимости выполнения большего числа биопсий предстательной железы.

Стремление к повышению точности дифференциальной диагностики рака и доброкачественной гиперплазии предстательной железы с использованием ПСА привело к выявлению ряда дополнительных диагностических признаков.

Наибольшее распространение получила методика, основанная на вычислении отношения свободного ПСА к общему; при этом в качестве порогового значения рекомендуется отношение, равное 0,15 (или 15%). Показатель отношения выше 15% свидетельствует в пользу доброкачественной гиперплазии, в то время как отношение ниже 15% считается патогномичным для рака [5]. Следует отметить, что указанный выше показатель может приниматься во внимание только при концентрации общего ПСА в интервале от 4 до 10 нг/мл и имеет весьма ограниченное клиническое значение.

Другой попыткой увеличения диагностической ценности метода является рекомендация учитывать динамику прироста ПСА во времени – вероятность развития рака считается достаточно высокой при ежегодном увеличении уровня ПСА на 0,75 – 1,0 нг/мл или более [26].

Теоретические представления и экспериментальные данные, согласно которым на единицу массы ткани железы при раке продуцируется значительно большее количество ПСА, чем при доброкачественной гиперплазии, явились основанием для вычисления отношения уровня антигена к массе (объему) предстательной железы (т.н. плотность ПСА) или ее транзитной зоны (т.н. плотность ПСА транзитной зоны) [32]. При расчетах используются размеры предстательной железы и транзитной зоны, полученные методом трансректального ультразвукового исследования, что не может обеспечить достаточной точности и воспроизводимости результатов. Поэтому определение плотности ПСА и плотности ПСА транзитной зоны широкого клинического распространения в настоящее время не имеет.

Большой информативностью, по мнению Е.Б.Мазо и соавторов (2004), обладает новая молекулярная форма ПСА, именуемая **комплексным ПСА**. Первые результаты, полученные на материале 16 больных, указывают на высокую специфичность теста. Нормальными значениями комплексного ПСА авторы считают 0 – 3,6 нг/мл [6].

Особое внимание следует обратить на то, что у части больных раком предстательной железы уровень простатического специфического антигена не превышает нормальных значений. Согласно данным ряда исследователей, доля больных раком предстательной железы, имеющих ПСА ниже 4 нг/мл, может достигать 27% [17, 38].

Наряду с попытками усовершенствования диагностики на основе общего простатоспецифического антигена и его молекулярных форм, активно ведется поиск новых, более информативных и специфичных маркеров рака предстательной железы. При этом изучаются субстанции, определяемые не только в сыворотке крови, но и в моче – человеческий калликреин 2 (hK2), глутатион-S-трансфераза P1 (GSTP1), теломераза, DD3-psa3 RNA и другие [1, 50, 59, 63]. Однако методики, пригодной для рутинного

клинического применения, до настоящего времени не предложено.

До широкого внедрения в клиническую практику теста на простатоспецифический антиген единственным методом скрининга была пальпация предстательной железы через прямую кишку [24]. С появлением реакции на ПСА роль пальцевого ректального исследования (ПРИ) стала менее заметной, что дало основание некоторым специалистам ошибочно считать его достойным лишь публикаций по истории урологии. Естественно, метод не пригоден для выявления опухолей первой стадии (непальпируемых), однако в диагностике рака предстательной железы более поздних стадий пальпация по-прежнему способна оказать значительную помощь.

Ощупывая предстательную железу пальцем, обращают внимание на ее размеры, форму, консистенцию, характер поверхности, выраженность срединной и латеральных бороздок. Классическим признаком опухоли является наличие определяемого пальпаторно очага уплотнения ткани увеличенной предстательной железы. Распространение процесса за пределы капсулы приводит к тому, что поверхность железы становится бугристой, контуры нечеткими. Следует помнить, что иногда, несмотря на большие размеры опухоли и значительное местное распространение, пальпаторная картина представляется не столь типичной. Так бывает, если опухоль локализуется в транзитной зоне, либо развивается в неувеличенной предстательной железе, либо имеет эластическую консистенцию, соответствующую консистенции ткани при доброкачественной гиперплазии. Значительные проблемы возникают при так называемом ректально-циркулярном распространении опухоли, что делает ее трудно отличимой от рака прямой кишки [29]. Возможны и противоположные ситуации, когда изменения, вызванные неопухолевыми процессами (камни предстательной железы, поражение при туберкулезе, гранулематозный простатит, плотные узлы доброкачественной гиперплазии) имитируют картину рака простаты. Поэтому результаты пальцевого исследования обязательно должны быть проверены, уточнены и дополнены данными ультразвуковой диагностики, анализа крови на ПСА и биопсии предстательной железы.

Обязательным компонентом диагностического процесса является ультразвуковое исследование, выполняемое в форме трансабдоминальной, трансректальной или, значительно реже, – трансперинеальной эхографии [15]. Возможности каждого из видов ультразвуковой диагностики и круг решаемых с их помощью задач различны.

Трансабдоминальное исследование позволяет судить о количестве остаточной мочи, оценить состояние верхних мочевых путей и забрюшинных лимфатических узлов. Поэтому трансабдоминальная ультрасонография применяется, главным образом, для уточнения стадии процесса и выбора метода лечения, когда диагноз рака уже установлен.

На ранних этапах диагностики используется, преимущественно, ультразвуковое исследование предстательной

железы трансректальным датчиком (ТРУЗИ). Трансректальная эхография дает возможность уточнить форму и размеры предстательной железы, видеть ее внутреннюю структуру; трансперинеальный доступ применяется у больных, перенесших экстирпацию прямой кишки.

Эхографически 90% злокачественных опухолей имеют вид гипоэхогенных узлов, в большинстве случаев (68%) расположенных в периферических отделах железы. Транзиторная и центральная зоны значительно реже являются источником злокачественных новообразований – 24 и 8% случаев соответственно [37]. Возможность их визуализации делает ТРУЗИ незаменимым в диагностике опухолей, расположенных на значительном расстоянии от периферических отделов железы, то есть очагов, которые не всегда могут быть обнаружены пальпаторно.

Трансректальное сканирование позволяет установить распространение опухоли на семенные пузырьки и парапростатическую клетчатку, а также выявить ряд неопухолевых процессов (камни предстательной железы, очаги кальциноза у больных туберкулезом), симулирующих картину рака при пальцевом ректальном исследовании. Полученные методом ТРУЗИ данные о размерах предстательной железы и ее транзиторной зоны могут быть использованы для вычисления плотности ПСА (см. выше), что расширяет возможности дифференциальной серологической диагностики между раком и доброкачественной гиперплазией.

К сожалению, у 10% больных рак предстательной железы не удается визуализировать даже при тщательно проведенном ТРУЗИ в режиме «серой шкалы». Применение в этих случаях энергетического доплеровского исследования позволяет выявить зоны усиленного кровотока, которые часто сопряжены с неопластическим процессом и являются «мишенью» для биопсии.

Несмотря на значимость каждого из представленных выше аспектов ультразвукового сканирования, главным направлением использования ТРУЗИ, безусловно, является обеспечение прицельного характера пункционной биопсии предстательной железы под визуальным контролем.

Биопсия является самым ответственным и решающим звеном диагностики. Будучи достаточно инвазивной и дорогостоящей манипуляцией, биопсия не может выполняться часто и повторяться неограниченное число раз. От того, насколько безупречно биопсия осуществлена технически, насколько тщательно и грамотно проведено исследование полученного материала, кардинальным образом зависит судьба пациента.

Наибольшее распространение в настоящее время приобрела методика трансректальной пункционной мультифокальной (многопольной) биопсии предстательной железы под визуальным ультразвуковым контролем. Для получения материала обычно используют автоматические иглы, выполненные в виде двух элементов, один из которых под воздействием пружины с большой скоростью перемещается относительно другого. При этом происходит вырезание кусочка ткани в форме столбика диа-

метром 1 – 2 мм и длиной 17 – 20 мм. Существенное влияние на размеры вырезаемых образцов оказывает консистенция исследуемой ткани – при большей плотности размеры пробы максимальные. Иглы предназначены для однократного применения. Иглу вводят и перемещают по направляющей, имеющейся в предназначенном для биопсии ректальном ультразвуковом датчике; таким образом, обеспечивается получение материала из запланированных участков предстательной железы. При небольших по размерам опухолях выбор полей, подлежащих биопсии, имеет принципиальное значение.

Число и локализацию участков для пункции определяют, исходя из известного факта преимущественного развития опухолей в периферических отделах железы, внося необходимые коррективы на основании выполненного ранее пальцевого ректального исследования и данных ультразвукового сканирования. Несмотря на то, что биопсия для каждого пациента планируется индивидуально, существуют общие схемы распределения полей, обеспечивающие получение наиболее достоверной информации.

В конце XX столетия самым распространенным являлся стандартный шестипольный вариант биопсии, предусматривающий выполнение трех вколов в каждой доле (в области основания, середины и верхушки) по средней линии между уретрой и латеральным краем предстательной железы. В настоящее время для обеспечения необходимой информативности исследования рекомендуется получать не менее 12 проб. При наличии изоэхогенных очагов опухоли, то есть очагов, которые не могут быть визуализированы методом ТРУЗИ, число проб возрастает. В особенно трудных для диагностики случаях, когда стандартная методика не позволяет обнаружить элементы злокачественной опухоли, а подозрение на наличие рака простаты сохраняется, рекомендуют применение так называемой сатурационной биопсии предстательной железы. Сатурационная биопсия предусматривает получение 14-45 образцов ткани, обеспечивает наиболее полное исследование предстательной железы и требует применения общего обезболивания или перидуральной анестезии [46].

При невозможности использования трансректального доступа (например, у больных после брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки) рекомендуется осуществление биопсии простаты через промежность.

В ряде случаев после биопсии отмечается кратковременная гематурия, гемоспермия, примесь крови в кале. Такие осложнения обычно купируются самостоятельно в течение 12 – 48 часов и не представляют угрозы для пациентов; значительные кровотечения из прямой кишки наблюдаются крайне редко [19]. Более серьезными являются осложнения инфекционного характера – эпидидимит, простатит, пиелонефрит. С профилактической целью больным накануне биопсии и в течение нескольких дней после ее выполнения назначают антибактериальные препараты фторхинолонового ряда, иногда в сочетании с метронидазолом; непосредственно перед биопсией в прямую кишку вводят 0,1% раствор бетадина.

Главным противопоказанием к биопсии является наличие острых воспалительных заболеваний; при повышенной кровоточивости (например, в результате лечения антикоагулянтами) следует проявлять максимальную осторожность.

Для обеспечения высокой информативности исследования важна согласованная работа врача-клинициста, лаборанта-патогистолога и патологоанатома. Малые размеры образцов ткани предъявляют повышенные требования к качеству фиксации материала и соблюдению принципов патогистологической техники. Представление о пространственном расположении очагов опухоли в железе может быть получено только при условии правильной маркировки взятых проб, обработки и патоморфологического изучения каждого кусочка ткани в отдельности. При выявлении рака указывают гистологическую структуру опухоли, уровень дифференцировки по шкале Глисона, стремятся оценить процентное отношение площади поражения к общей площади срезов, отмечают признаки периневральной инвазии и инвазии в капсулу [22, 23, 39]. При обнаружении простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) указывают глубину морфологических изменений, выделяя ПИН высокой и низкой степени.

Система градации аденокарциномы предстательной железы по Глисон, предложенная в 1966 году [27], в настоящее время считается классической; указание уровня дифференцировки опухоли по Глисон является обязательным компонентом патогистологического заключения, играя существенную роль при оценке прогноза и планировании лечения.

Подсчет (сумма) по Глисон входит в классификацию аденокарциномы предстательной железы по системе TNM под символом G.

Следует отметить, что морфологическая верификация рака простаты, особенно высокодифференцированных опухолей, часто представляет значительные трудности. Совершенствование морфологической диагностики опухолей предстательной железы по материалу пункционных биопсий связывают с открытием и началом клинического применения нового тканевого маркера рака простаты, обозначаемого аббревиатурой AMACR или P504S (α -Methylacyl Coenzyme A Racemase). Чувствительность теста колеблется в пределах 82%-100%, а специфичность достигает 79%-100% независимо от уровня дифференцировки опухоли [31].

Клинические проявления рака предстательной железы, главным образом, сводятся к нарушениям мочеиспускания (обструктивные и/или ирритативные симптомы), не носят специфического характера и не играют существенной роли в диагностике. Появляющиеся при диссеминированных формах симптомы, обусловленные метастазами, также не могут считаться строго патогномичными.

Обязательными составляющими скрининга и диагностики рака предстательной железы являются анализ крови на простатоспецифический антиген (ПСА) и пальпа-

ция предстательной железы через прямую кишку (ПРИ). Для исключения артефактов желательна, чтобы забор крови предшествовал пальпации.

Если уровень ПСА менее 4 нг/мл (2,5 нг/мл) и пальцевое исследование не дает оснований предполагать наличие опухоли, дальнейших действий не предпринимают и рекомендуют повторный осмотр через 1 год (или через 6 мес. для лиц с отягощенной наследственностью).

Если, несмотря на уровень ПСА менее 2,5 нг/мл, пальпаторно определяются очаги уплотнения, показано трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ). При выявлении гиперэхогенных (кальцинаты) или изоэхогенных (узлы доброкачественной гиперплазии) очагов рекомендуется контроль через 6 – 12 месяцев. При выявлении очагов гипоэхогенного характера показана мультифокальная пункционная биопсия предстательной железы под контролем ТРУЗИ.

Если уровень ПСА соответствует так называемой “серой зоне”, то есть находится в пределах от 4 до 10 нг/мл, а пальцевое ректальное исследование не выявляет патологических изменений, рекомендуется повторить анализ крови на простатоспецифический антиген через 6 недель. За период между анализами проводят двух- или трехнедельный курс антибактериальной терапии. В случае нормализации уровня ПСА обследование прекращается и повторяется только через 6–12 месяцев. Если при повторном анализе содержание ПСА не снижается, выполняют мультифокальную пункционную биопсию под контролем ТРУЗИ (несмотря на отсутствие пальпируемых очагов).

Биопсия показана также, если имеется сочетание ПСА в пределах 2,5 – 10 нг/мл истораживающих в отношении опухоли пальпаторных изменений.

При значениях ПСА выше 10 нг/мл биопсия выполняется независимо от результатов пальцевого исследования.

Дальнейшие диагностические шаги осуществляются, исходя из результатов биопсии.

В случае выявления ПИН низкой степени (Low-grade-PIN) допустимо ограничиться наблюдением под контролем ПСА, в то время как при наличии очагов ПИН высокой степени (High-grade-PIN) показано выполнение повторной биопсии предстательной железы через 3 месяца. Основанием для подобной тактики являются данные о быстром развитии рака на фоне ПИН высокой степени и частоты (до 30 – 50%), обнаружение очагов аденокарциномы по материалу ребиопсии [52, 54].

Ребиопсия (в т.ч. сатурационная) показана, если, несмотря на заключение по первичной биопсии о доброкачественной гиперплазии, у пациента сохраняется высокий уровень ПСА (>10 нг/мл) или имеется тенденция к повышению ПСА на 20% и более за 6 месяцев.

Выполнение ребиопсии бывает необходимо также при диагностированном на основании первичной биопсии хроническом простатите, если после антибактериальной терапии не отмечено снижения уровня ПСА.

В ряде случаев основанием для диагноза рака предстательной железы являются данные гистологического исследования ткани, полученной в результате операции по поводу доброкачественной гиперплазии – трансуретральной резекции (ТУР) простаты или аденомэктомии. При этом морфологически обычно находят очаги (или микроочаги) аденокарциномы на фоне доброкачественной гиперплазии [37]. Распознаваемые таким способом опухоли часто локализируются в транзитной зоне предстательной железы и не могут быть заподозрены при пальцевом ректальном исследовании. Вероятность выявления фокусов рака определяет необходимость тщательного морфологического изучения операционного материала ТУР и аденомэктомии.

Иногда тяжесть состояния больных не позволяет применить традиционную мультифокальную биопсию с помощью автоматической иглы. Для морфологического подтверждения диагноза рака у таких пациентов можно использовать аспирационную биопсию предстательной железы под контролем введенного в прямую кишку пальца [21, 36]. Аспирационная биопсия не требует транспортирования больного из палаты, является малотравматичной манипуляцией и позволяет получить заключение в течение 30 – 40 минут. К сожалению, сфера применения аспирационной биопсии существенно ограничена несовершенством цитологической диагностики высокодифференцированных форм рака предстательной железы и необходимостью участия в диагностическом процессе специально подготовленного высококвалифицированного врача – цитолога.

Пациенты с установленным на основании биопсии диагнозом рака предстательной железы подвергаются дальнейшему обследованию для определения стадии заболевания. Используемая в настоящее время по рекомендации Международного Противоракового Союза классификация по системе TNM основывается на клиническом и гистопатологическом определении анатомического распространения заболевания. Как отмечено в “Принципах классификации по системе TNM”, “...стадия заболевания в момент постановки диагноза может отражать не только темп роста и распространенность опухоли, но ...и **взаимоотношение опухоли и организма**”. Поэтому определение стадии заболевания не только позволяет уточнить возможности технического осуществления хирургической операции или лучевого лечения в том или ином объеме, но и является фундаментом для рационального планирования всего комплекса терапевтических мероприятий с учетом биологических особенностей каждого вида опухолей. Классификация предусматривает уточнение степени местного распространения опухоли (категория T), наличие регионарных (категория N) и/или отдаленных (категория M) метастазов.

Для оценки категории T необходимо уточнить внутриорганный локализацию процесса, распространение опухоли за пределы «капсулы» предстательной железы, вовлечение семенных пузырьков, мочевого пузыря и прямой кишки. При этом ориентируются на данные пальцевого

ректального исследования, ультразвуковой диагностики, компьютерной и магнитнорезонансной томографии.

Регионарными лимфатическими узлами для предстательной железы являются узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий [44]. К сожалению, ни один из методов лучевой диагностики не позволяет обнаружить мелкие и микроскопические метастазы. С другой стороны, как отмечают Б.П.Матвеев с соавторами (1999), выявляемые увеличенные лимфатические узлы далеко не всегда поражены метастазами – в ряде случаев при гистологическом исследовании удаленных лимфоузлов находят только их гиперплазию [7]. Поэтому наиболее достоверная информация получается после тазовой лимфаденэктомии, выполняемой либо во время операции простатэктомии, либо как самостоятельное вмешательство. Иногда тазовая лимфаденэктомия выполняется эндоскопически, что, по-видимому, наиболее целесообразно, если в качестве основного компонента лечения предполагается использовать лучевую терапию.

Категория M предусматривает поражение нерегионарных лимфатических узлов, костей и другие локализации отдаленных метастазов. Для оценки категории M используют данные физикального осмотра, методов визуализации (рентгенография органов грудной полости, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, магнитнорезонансная томография), исследование скелета (сцинтиграфия, рентгенография костей) и биохимические тесты (ПСА, фосфатазы сыворотки крови). Принято считать, что при уровне ПСА < 10 нг/мл сцинтиграфия скелета не является обязательной, так как вероятность обнаружения метастазов у таких пациентов невелика [40]. По данным рентгенографии метастатическое поражение скелета обычно представлено остеобластическими очагами; метастазы остеолитического и смешанного характера встречаются реже. Наиболее частой локализацией метастазов рака предстательной железы являются позвоночник, кости таза, ребра.

Из числа новых технологий в области лучевой диагностики рака предстательной железы наибольшего внимания заслуживает магнитнорезонансная томография (МРТ). В настоящее время нет сомнений в том, что МРТ является лучшим методом визуализации органов малого таза в целом и предстательной железы в частности [20, 25, 30].

Этот неинвазивный метод обладает хорошим естественным тканевым контрастом, высоким пространственным разрешением (1-2мм) и возможностью проводить исследование в любой плоскости [30]. Чувствительность МРТ при выявлении рака предстательной железы достигает 82,7%, а специфичность - 73,5%. МРТ оказалась наиболее информативным методом стадирования опухолевого процесса – выявления экстракапсулярной инвазии, вторичного поражения регионарных лимфатических узлов и костей таза (рис.1, 2, 3).

Максимально точное предоперационное стадирование опухоли по системе TNM и вычисление объема пред-

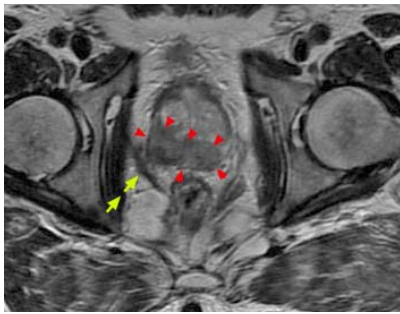


Рис.1. Фрагмент МР-томограммы. Рак предстательной железы. Границы опухоли указаны одиночными стрелками. Экстракапсулярная инвазия в окружающую жировую клетчатку и мышцу, поднимающую задний проход (двойные стрелки).

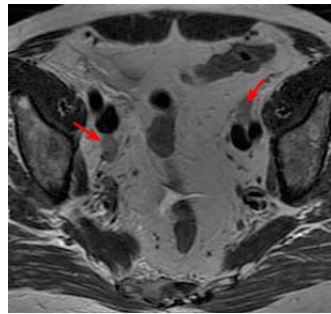


Рис.2. Фрагмент МР-томограммы. Билатеральное метастатическое поражение наружных подвздошных лимфатических узлов при раке предстательной железы.

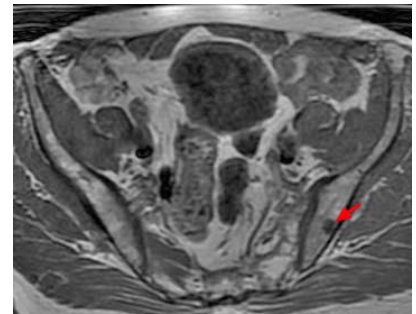


Рис.3. Фрагмент МР-томограммы. Рак предстательной железы. Метастатическое поражение левой подвздошной кости (стрелка).

стательной железы необходимо для отбора пациентов на радикальную простатэктомию, на брахиотерапию (Т1-Т2, N0, M0, V d” 50см. куб.), а также для планирования дистанционной лучевой терапии.

При проведении МР-томографии используют как поверхностные, так и эндоректальные катушки, которые позволяют получить изображение с максимальным пространственным разрешением [9, 12, 30, 60]. Вместе с тем, применение последних, по мнению Tanaka N. и соавторов (1999), приводит к большому количеству артефактов движения (дискомфорт) и затрудняет интерпретацию полученных данных [56].

Зональную анатомию предстательной железы анализируют на T2-взвешенных изображениях, полученных с использованием последовательности быстрого спинного эхо. Толщина срезов обычно не превышает 2-3 мм. T1-взвешенные изображения используют для выявления увеличенных регионарных лимфатических узлов и очагов деструкции в костях таза. Применение программ жироподавления, а также парамагнитных контрастных веществ, содержащих гадолиний, по данным Kuhn M. и соавторов (2001), не повышает диагностической ценности МРТ [34, 62]. В то же время Torricelli P. и соавторы (1999) рекомендуют выполнять внутривенное контрастирование при подозрении на поражение семенных пузырьков, а Аляев Ю.Г с соавторами (2005) сообщают о повышении диагностической точности при использовании динамического контрастного усиления (динамическая МРТ) [3, 60].

Рак предстательной железы обычно имеет низкую интенсивность сигнала на T2-взвешенных изображениях и хорошо дифференцируется на фоне гиперинтенсивной периферической зоны.

В центральных отделах железы, имеющих сниженную интенсивность сигнала, визуализация опухоли затруднена, особенно при сочетании с доброкачественной гиперплазией. Основными признаками экстракапсулярной инвазии, кроме выходящего за пределы органа узла, являются: утолщение капсулы железы, ее ретракция, уплотнение стенок и асимметрия семенных пузырьков [42]. К сожалению, МР-картина рака предстательной железы не является специфичной; изменения сигнала в предстатель-

ной железе могут быть связаны с инфекционно-воспалительными процессами, а также с кровоизлияниями после пункционных биопсий, что часто приводит к ложноположительным результатам при стадировании процесса [30, 67].

Перспективной методикой диагностики рака предстательной железы в настоящее время признана томография по химическим сдвигам (CSI – Chemical Shift Imaging). Этот многообещающий вариант магнитнорезонансной спектроскопии позволяет получать изображения, отражающие концентрации метаболитов соответственно обычным МР-томограммам. Рак характеризуется значительным снижением интенсивности сигнала (концентрации) цитрата и повышением – от холина и креатина (рис.4). Можно надеяться, что в будущем эти признаки окажутся полезными при выявлении экстракапсулярной инвазии и рецидивов [30].

Позитронная эмиссионная томография с деоксиглюкозой, меченной радиоактивным фтором (ФДГ-ПЭТ), не улучшила диагностику первичного рака предстательной железы [35]. Более успешным аспектом ее применения представляется способность выявлять рецидивы опухолей. Использование таких соединений, как ¹¹C-ацетат и ¹¹C-холин, позволяет надеяться на повышение диагностической ценности ПЭТ в недалеком будущем [33, 43].

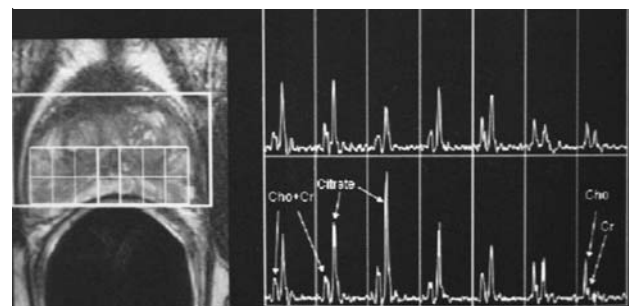


Рис.4. МР-томография по химическим сдвигам (CSI – Chemical Shift Imaging). Рак левой доли предстательной железы. Снижение сигнала (концентрации) цитрата и повышение от холина и креатина в опухоли (левые сегменты). (Hulse P., Carrington B., 2004).

В соответствии с общими правилами системы TNM ниже представлены клиническая классификация, патологическая (постхирургическая, патогистологическая) классификация, группировка по стадиям и резюме. Данный вариант классификации применим только в тех случаях, когда опухоль имеет строение аденокарциномы [10].

TNM Клиническая классификация (6-е издание, 2002)

T – Первичная опухоль

- TX** Недостаточно данных для оценки первичной опухоли
- T0** Первичная опухоль не определяется
- T1** Клинически не определяемая опухоль: не пальпируется, не видна при визуализации
 - T1a** Случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет не более 5% резецированной ткани
 - T1b** Случайно обнаружена при гистологическом исследовании, составляет более 5% резецированной ткани
 - T1c** Опухоль обнаружена при игловой биопсии (выполнена в связи с повышением ПСА)
- T2** Опухоль ограничена предстательной железой*
 - T2a** Опухоль поражает одну половину доли или меньше
 - T2b** Опухоль поражает больше, чем одну половину доли, но не обе доли
 - T2c** Опухоль вовлекает обе доли
- T3** Опухоль распространяется за пределы капсулы предстательной железы**
 - T3a** Экстракапсулярное распространение (с одной или с двух сторон)
 - T3b** Опухоль прорастает семенные пузырьки
- T4** Опухоль несмещаемая или распространяется на структуры, другие, чем семенные пузырьки: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, леватор и/или стенку таза

Примечание:

*Опухоль, выявляемая в одной или обеих долях с помощью игловой биопсии, но не пальпируемая и не видимая при визуализации, классифицируется как T1c.
 **Распространение на верхушку предстательной железы или (но не через) капсулу классифицируется как T2.

N – Регионарные лимфатические узлы

- NX** Недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов
- N0** Нет признаков поражения метастазами регионарных лимфатических узлов
- N1** Имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах

Примечание: Метастазы <0,2см классифицируются как pN1mi.

M – Отдаленные метастазы

- MX** Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
- M0** Нет признаков отдаленных метастазов
- M1** Имеются отдаленные метастазы
 - M1a** Нерегионарные лимфатические узлы(ел)
 - M1b** Кость(и)
 - M1c** Другие локализации

pTNM Патологическая классификация

pT, pN и pM категории соответствуют T, N и M категориям. Однако категория pT1 отсутствует, так как недостаточно ткани для оценки высшей pT категории.

G Гистопатологическая дифференцировка

- GX** Степень дифференцировки не может быть установлена
- G1** Высокая степень дифференцировки, легкая анаплазия (Gleason 2-4)
- G2** Средняя степень дифференцировки, средняя анаплазия (Gleason 5-6)
- G3-4** Низкая степень дифференцировки или недифференцированные опухоли, выраженная анаплазия (Gleason 7-10)

Группировка по стадиям

Стадия I	T1a	N0	M0	G1
Стадия II	T1a	N0	M0	G2,3,4
	T1b	N0	M0	Любая G
	T1c	N0	M0	Любая G
Стадия III	T1	N0	M0	Любая G
	T2	N0	M0	Любая G
Стадия IV	T3	N0	M0	Любая G
	T4	N0	M0	Любая G
	Любая T	N1	M0	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

Резюме Предстательная железа

- T1** Не пальпируется, не видна
 - T1a <5%
 - T1b >5%
 - T1c Игловая биопсия
- T2** Ограничена железой
 - T2a < половины доли
 - T2b > половины доли
 - T2c обе доли
- T3** Распространяется за пределы капсулы
 - T3a Экстракапсулярно
 - T3b Семенные пузырьки (к)
- T4** Несмещаемая или распространяется на соседние структуры: шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, леватор, стенки таза.
- N1** Регионарные лимфатические узлы
- M1a** Нерегионарные лимфатические узлы
- M1b** Кости
- M1c** Другие локализации

Не подлежит сомнению, что представленная выше классификация может оказать существенную помощь в планировании и оценке результатов лечения, в составлении прогноза, в обмене информацией между медицинскими центрами, способствовать дальнейшему изучению рака. При этом клиническая классификация особенно важна для выбора и оценки методов лечения, в то время как патологическая (постхирургическая) позволяет получать наиболее точные данные для прогноза и оценки отдаленных результатов. Резюме может быть использовано в качестве удобного справочного пособия в повседневной клинической практике.

На фоне всего, что было известно до настоящего времени о диагностике рака предстательной железы, поистине фантастическим представляется сообщение Carlo

Bellorofonte и соавторов, опубликованное в журнале *European Urology* №47 в 2005 году. Авторы предлагают не имеющий аналогов неинвазивный метод диагностики рака предстательной железы, основанный на регистрации различий в электрических характеристиках нормальных и злокачественно-перерожденных тканей при воздействии на них электромагнитного поля. Для диагностики разработан и изготовлен генератор электромагнитных волн с перестраиваемой частотой (465, 930 и 1395 MHz). Генератор выполнен в виде цилиндра, перемещаемого по промежности исследуемого и передающего сигнал расположенному на расстоянии 2 метров приемно-анализирующему устройству. Пациент находится в вертикальном положении; исследование проводится через одежду. Обследовано 757 мужчин, среди которых были клинически здоровые с нормальным уровнем ПСА, больные доброкачественной гиперплазией простаты и больные раком предстательной железы, подтвержденным данными пальцевого ректального исследования и биопсией. Авторы оценивают чувствительность метода как 95,5%, специфичность 42,7%, положительное и отрицательное предсказательное значение как 63,6 и 89,8% соответственно. По мнению авторов, методика применима для скрининга и может стать фундаментом новой области медицины [13].

Следует считать естественным, что у врачей, работающих в онкоурологической клинике и хорошо знакомых с нюансами и трудностями диагностики рака простаты, представленный выше материал может вызвать прежде всего снисходительную улыбку, удивление, недоверие и множество вопросов. Однако хочется надеяться, что в ближайшие годы исследования будут продолжены, акцен-

ты расставлены и нас не постигнет полное разочарование.

Совершенно очевидно, что установление диагноза рака предстательной железы и определение клинической стадии болезни являются необходимыми, но не достаточными условиями для проведения адекватного лечения. В настоящее время остро ощущается потребность в прогнозировании таких важных параметров, как агрессивность естественного течения заболевания, чувствительность опухоли к эндокринной и цитостатической терапии, склонность к рецидивированию после простатэктомии или лучевого лечения. По-видимому, в ближайшие годы выявление факторов прогноза будет неуклонно интегрироваться в диагностический процесс и характеристика биологических особенностей опухоли станет неотъемлемой частью клинического диагноза.

Среди используемых в настоящее время факторов прогноза наибольшее распространение имеют уровень ПСА до начала лечения и дифференцировка опухоли по шкале Глисона [54]. Анализ этих показателей, безусловно, важен для планирования лечения, однако часто не дает возможности предсказать развитие болезни с необходимой точностью.

Наиболее актуальными и перспективными представляются работы, направленные на выявление дополнительных биологических характеристик первичной опухоли — определение ploидности ДНК, изучение эпидермальных факторов роста, механизмов ангиогенеза и апоптоза [4]. Прогресс в диагностике рака предстательной железы, вероятно, следует связывать с надеждой на разработку новых маркеров, обладающих большей чувствительностью и специфичностью.

Литература

1. *Абрамов АА, Белохвостов АС, Васильченко ИМ, Матосян СР.* Перспектива использования молекулярно-генетических онкомаркеров в диагностике аденокарциномы предстательной железы // *Онкоурология. Материалы 1 конгресса Российского общества онкоурологов 4-5 октября 2006 г.* – Москва, 2006. – С.17-18.
2. *Аксель ЕМ.* Заболеваемость злокачественными новообразованиями мочевых и мужских половых органов в России в 2003 году // *Онкоурология.* – 2005. – N1. – С. 6-9.
3. *Аляев Ю.Г., Синицин В.Е., Григорьев НА.* Магнитнорезонансная томография в урологии. – М., 2005. – 270 с.
4. *Кушлинский Н.Е.* Молекулярные и клеточные маркеры пролиферации, дифференцировки, метастазирования и неангиогенеза при раке предстательной железы // *Избранные главы гериатрической урологии / Под ред. Л.М.Горилловского.* – М.: Ньюдиамед, 2000. – С. 227-273.
5. *Любимова Н.В., Кушлинский Н.Е., Стогова Э.В. и др.* Клиническое значение общего и свободного простатического специфического антигена при раке предстательной железы // *Клин. лаб. диагностика.* – 1998. – N2. – С. 7-9.
6. *Мазо Е.Б., Григорьев М.Э., Соловьева Е.В.* Определение уровня концентраций комплексного ПСА в сыворотке у больных с уровнем общего ПСА от 4 до 10 нг/мл в ранней диагностике рака предстательной железы // *Материалы конф.- Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки).* – М., 2004 – С.72-73.
7. *Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б.* Рак предстательной железы. – М., 1999. – 153 с.
8. *Мерабишвили В.М.* (ред.) Деятельность онкологической службы Санкт-Петербурга в 2000 г. – СПб, 2001. – 23 с.
9. *Петров С.Б., Штиленя Е.С., Мищенко А.В. и др.* Сравнительная характеристика простатспецифического антигена, пальцевого ректального, трансректального ультразвукового исследований и магнитнорезонансной томографии эндоректальной катушкой в диагностике рака предстательной железы // *Материалы конф.-Онкологическая урология: от научных исследований к клинической практике (современные возможности диагностики и лечения опухолей предстательной железы, мочевого пузыря и почки).* – М., 2004. – С. 79.
10. *TNM: Классификация злокачественных опухолей: 6-е изд. / Под ред. Н.Н.Блинова.* – СПб: Эскулап, 2003. – С. 188-191.

11. *Akduman B., Crawford E.D.* The PSPT: New Findings, New Insights, and Clinical Implications for the Prevention of Prostate Cancer // *European Urology Supplements*. – 2006. – N.5. – P.634-639.
12. *Bates T.S., Gillatt D.A., Cavanagh P.M., Speakman M.* A comparison of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the local staging of prostate cancer with histopathological correlation // *Br.J.Urol.* – 1997. – Vol.79. – N6. – P.927-932.
13. *Bellorofonte C., Vedruccio C., Tombolini P. et al.* Non-Invasive Detection of Prostate Cancer by Electromagnetic Interaction // *Europ. Urol.* – 2005. – Vol. 47. – P. 29-37.
14. *Benson M.C., Kaplan S.A., Olsson C.A.* Prostate cancer in men less than 45 years old: influence of stage, grade and therapy // *J. Urol.* – 1987. – Vol. 137. – N. 5. – P. 888-890.
15. *Bisset R.A.L., An. Kban.* Differential Diagnosis in abdominal Ultrasound. – London: Bailliere Tindal, 1997. – 576 p.
16. *Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P.* Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments // *Europ. J. Urol.* – 1996. – Vol. 29 (suppl.2). – P. 3 – 9.
17. *Brawer M.K.* The Diagnosis of Prostatic Carcinoma // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71. – N. 3. – P. 899 – 905.
18. *Cancel-Tassin G., Cussenot O.* Prostate cancer genetics // *Minerva Urol. Nefrol.* – 2005. – Vol. 57. – N. 4. – P. 289-300.
19. *Dunn I.B., Underwood M.J., Kirk D.* Profuse rectal bleeding after prostatic biopsy: a life-threatening complication dealt with simply // *BJU International.* – 2000. – Vol. 86. – N. 7. – P.14.
20. *Ellis J.H., Tempany C.M., Sarin M.S.* MR imaging and sonography of early prostatic cancer: pathologic and imaging features that influence identification and diagnosis // *Am.J. Roentgenology.* – 1994. – Vol.162. – P. 865-872.
21. *Epstein N.A.* Prostatic biopsy: A morphologic correlation of aspiration cytology with needle biopsy histology // *Cancer.* – 1976. – Vol. 38. – N.5. – P. 2078-2087.
22. *Epstein J.I.* Prostate Biopsy Interpretation. – Philadelphia; New York: Lippincott-Raven, 1995. – 272 p.
23. *Fernandes E.T., Sundaram C.P., Long R. et al.* Biopsy Gleason score: how does it correlate with the final pathological diagnosis in prostate cancer? // *Brit. J. Urol.* – 1997. – Vol. 79. – N.4. – P. 615-617.
24. *Gerber G.S., Thompson L.M., Thisted R. et al.* Disease-Specific Survival Following Routine Prostate Cancer Screening by Digital Rectal Examination // *JAMA.* – 1993. – Vol. 269. – N.1. – P. 61-64.
25. *Getty D.J., Seltzer S.E., Tempany C.M.C. et al.* Prostate cancer: relative effects of demographic, clinical, histologic, and MR imaging variables on the accuracy of staging // *Radiology.* – 2001. – Vol. 204. – P.471-479.
26. *Gil M.P., Allepuz L.C., Gil S. et al.* Prostatic rebiopsy; Prognosis factors of the anatomopathologic result // *Actas. Urol. Esp.* – 2000. – Vol. 24. – N. 7. – P. 560-567.
27. *Gleason D.F.* Classification of prostatic carcinomas // *Cancer Chemother. Rep.* – 1966. – Vol. 50. – P. 125-128.
28. *Gronberg H., Damber L., Damber J.E.* Total food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: a case-control study in Sweden with prospectively collected exposure data // *J. Urol.* – 1996. – Vol. 155. – N. 3. – P. 969-974.
29. *Horn G., Baumann W.* Diagnostische Irrtumer bei urologischen Tumoren // *Z. Urol.* – 1971. – Bd. 64. – H.4. – S. 257-270.
30. *Hulse P., Carrington B.* MRI manual of pelvic cancer. – 2004. – 579 p.
31. *Jiang Z., Woda B.A., Wu C.L. et al.* Discovery and Clinical Application of a Novel Prostate Cancer Marker // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 2004. – Vol. 122. – P. 275-289.
32. *Kikuchi E., Nakashima J., Ishibashi M. et al.* Prostate Specific Antigen Adjusted for Transition Zone Volume // *Cancer.* – 2000. – Vol. 89. – N.4. – P. 842-849.
33. *Kotzerke J., Prang J., Neumaier B. et al.* Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate cancer // *Eur. J. Nucl. Med.* – 2000. – N.27. – P. 1415-1424.
34. *Kubn M., Huttmann P., Spielhaupter E. et al.* Clinical value of native and contrast enhanced MRI in staging prostatic carcinoma before planned radical prostatectomy // *ROFO Fortschr. Geb.Rontgenstr. Neuen. Bildgeb. Verfahr.* – 2001. – Vol.173. – N. 7. – P. 595-600.
35. *Liu I.J., Zafar M.B., Lai Y.H. et al.* Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer // *Urology.* – 2001. – Vol. 57. – P.108-119.
36. *Maier U., Czerwenka K., Neubold N.* The accuracy of transrectal aspiration biopsy of the prostate: an analysis of 452 cases // *Prostate.* – 1984. – Vol. 5. – N. 2. – P. 147-151.
37. *McNeal J.E., Redwine E.A., Freiba F.S., Stamey T.A.* Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma; Correlation with histologic pattern and direction of spread // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1988. – Vol. 12. – N. 12. – P. 897-906.
38. *Miller K., Abrahamsson P-A., Akakura K. et al.* The Continuing Role of PSA in the Detection and Management of Prostate Cancer // *European Urology Supplements.* – 2007. – Vol.6. – Issue 3. – P. 327-333.
39. *Mostofi F.K., Sesterhenn I.A., Davis C.J.* A Pathologist's View of Prostatic Carcinoma // *Cancer.* – 1993. – Vol. 71. – N. 3. – P. 906-932.
40. *Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstralh E.J. et al.* The Use of Prostate-Specific Antigen in Staging Patients With Newly Diagnosed Prostate Cancer // *JAMA.* – 1993. – Vol. 269. – N.1. – P. 57-60.
41. *Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Chute C.G. et al.* Serum Prostate-Specific Antigen in a Community-Based Population of Healthy Men; Establishment of Age-Specific Reference Ranges // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270. – N.7. – P. 860-864.

42. *Outwater E.K., Petersen R.O., Siegelman E.S. et al.* Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images // *Radiology*. – 1994. – Vol. 193. – P. 333-339.
43. *Oyama N., Akino H., Kanamaru H. et al.* ¹¹C-acetate PET imaging of prostate cancer // *J. Nucl. Med.* – 2002. – N. 43. – P. 181-187.
44. *Perez C.A., Fair W.R., Ibde D.C., Labrie F.* Cancer of the Prostate // *Cancer; Principles and Practice of Oncology* / Ed. V.T. De Vita et al. – 3d. ed. – Philadelphia: J.B. Lippincott Company, 1989. – P. 929-964.
45. *Pienta K.J., Esper P.S.* Risk factors for prostate cancer // *Ann. Intern. Med.* – 1993. – Vol. 118. – N. 10. – P. 793-803.
46. *Pintus J.H., Pacik D., Ramon J.* Diagnosis of Prostate Cancer // *Recent Results in Cancer Research* / Ed. P.M. Schlag, H.-J. Senn. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. – Vol. 175. – P. 83-99.
47. *Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W.* Prostate specific antigen: A decade of discovery – what we have learned and where we are going // *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162. – N. 2. – P. 293-306.
48. *Ruijter E., van De Kaa C., Miller G. et al.* Molecular genetics and epidemiology of prostate carcinoma // *Endocrin. Rev.* – 1999. – Vol. 20. – P. 22-45.
49. *Sakr W.A.* Prostatic Intraepithelial Neoplasia: A Marker for High-Risk Groups and a Potential Target for Chemoprevention // *Europ. Urol.* – 1999. – Vol. 35. – N. 5. – P. 474-478.
50. *Schalken J.* New Developments in the Pathobiology of Prostate Disease // *European Urology Supplements*. – 2006. – Vol. 5. – Issue 12. – P. 729-736.
51. *Schroder F.H., Gosselaar C., Roemeling S. et al.* PSA and the Detection of Prostate Cancer After 2005. Part II: Ways Out of the PSA Dilemma? // *EAU-EBU UPDATE SERIES*. – 2006. – Vol. 4. – Issue 2. – P. 71-81.
52. *Sbin M., Takayama H., Nonomura N. et al.* Extent and zonal distribution of prostatic intraepithelial neoplasia in patients with prostatic carcinoma in Japan: analysis of whole-mounted prostatectomy specimens // *Prostate*. – 2000. – Vol. 42. – N. 2. – P. 81-87.
53. *Sonn G.A., Aronson W., Litwin M.S.* Impact of diet on prostate cancer: a review // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* – 2005. – Vol. 8. – N. 4. – P. 304-310.
54. *Stamey T.A., McNeal J.E., Yemoto C.M. et al.* Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281. – N. 15. – P. 1395-1400.
55. *Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H. et al.* Family history and the risk of prostate cancer // *Prostate*. – 1990. – Vol. 17. – N. 4. – P. 337-347.
56. *Tanaka N., Samma S., Joko M.* Diagnostic usefulness of endorectal magnetic resonance imaging with dynamic contrast-enhancement in patients with localized prostate cancer: mapping studies with biopsyspecimens // *Int.J.Urol.* – 1999. – Vol.6. – N.12. – P.593-599.
57. *Teillac P., Abrahamsson P.-A.* The Prostate Cancer Prevention Trial and Its Implications for Clinical Practis: A European Consensus // *European Urology Supplements*. – 2006. – N.5. – P.640-646.
58. *Tenke P., Horti J., Balint P., Kovacs B.* Prostate Cancer Screening // *Recent Results in Cancer Research* / Ed. P.M.Schlag, H.-J. Senn. – Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2007. – Vol. 175. – P. 65-81.
59. *Tinzl M., Marberger M., Horvath S., Cbypre C.* DD3 PSA3 RNA Analysis in Urine – A New Perspective for Detecting Prostate Cancer // *Europ. Urol.* – 2004. – Vol. 46. – P. 182-187.
60. *Torricelli P., Ladanza M., De Santis M.* Magnetic resonance with endorectal coil in the lokal staging of prostatic carcinoma. Comparison with histologic macrosections in 40 cases // *Radiol. Med. (Torino)*. – 1999. – Vol.97. – N.6. – P. 491-498.
61. *Trapeznikov N.N., Aksel E.M.* Cancer incidence and mortality in Russia and CIS in 1998. – Moscow: N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center – 2000. – 270 p.
62. *Tsuda K., Yu K.K., Coakley F.V. et al.* Detection of extracapsular extension of prostate cancer: role of fat suppression endorectal MRI // *J.Comput.Assist.Tomogr.* – 1999. – Vol.23. – N.1. – P. 74-78.
63. *Van Gils M.P.M.Q., Stenman U.H., Schalken J.A. et al.* Innovations in Serum and Urine Markers in Prostate Cancer Current European Research in the P-Mark Project // *European Urology*. – 2005. – Vol. 48. – P. 1031-1041.
64. *Watanabe M., Nakayama T., Shiraisbi T. et al.* Comparative studies of prostate cancer in Japan versus United States. A review // *Urol. Oncol.* – 2000. – Vol. 5. – P. 274-283.
65. *Weinstein M.H., Epstein J.I.* Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy // *Hum. Pathol.* – 1993. – Vol. 24. – N.6. – P. 624-629.
66. *Wirth M., Otto T., Rubben H.* Prostatakarzinom // *Diagnostische und therapeutische Standards in der Urologischen Onkologie* / Hrsg. im Auftr. der Deutschen Krebsgesellschaft...von L.Weisbach und K. Miller. – 1998. – S. 92-126.
67. *Yu K.K., Hricak H.* Imaging prostate cancer // *Radiol. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol.38. – N.1. – P.59-85.