

© С.Ю.Боровец, 2007
УДК 616.65-089.87:616-097]-036.8

С.Ю. Боровец

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ДИНАМИКИ ПРОСТАТОСПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИГЕНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПЕРЕД ВЫПОЛНЕНИЕМ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

S.Yu. Borovets

PROGNOSTIC VALUE OF THE DYNAMICS OF PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN IN BLOOD PLASMA BEFORE PERFORMING RADICAL PROSTATECTOMY

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучение прогностической значимости определения простатоспецифического антигена (ПСА) и его динамики перед выполнением радикальной простатэктомии (РПЭ) у больных локализованными формами рака предстательной железы. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 150 больных локализованными формами рака предстательной железы. Всем больным была выполнена радикальная позадилоная простатэктомия в период с 1996 по 2003 гг. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 до 71 года). Проанализирована взаимосвязь между различными клинико-лабораторными факторами и уровнем ПСА в плазме крови у больных раком предстательной железы (РПЖ) как за 3 месяца перед РПЭ, так и непосредственно перед ней. После РПЭ все больные находились под наблюдением и проходили контрольное амбулаторное обследование через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Максимальный период наблюдения за больными в послеоперационном периоде составил 5 лет. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Более высокий уровень ПСА встречался при высокой стадии и степени злокачественности новообразования по шкале Глисона. Более важную прогностическую информацию несет не столько дооперационный уровень ПСА в плазме крови, сколько его динамика в течение 3-х месяцев перед РПЭ. В частности, быстрое нарастание уровня ПСА в плазме крови у больных перед РПЭ (выше 2,5 нг/мл в течение 3-х месяцев) указывает на риск раннего появления отдаленных метастазов. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Оценка уровня ПСА в плазме крови и его динамики перед РПЭ лежит в основе прогнозирования исходов хирургического лечения у больных РПЖ и способствует его оптимизации.

Ключевые слова: простатоспецифический антиген, прогноз, рак предстательной железы, радикальная простатэктомия.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation was to study the prognostic value of determination of the prostate-specific antigen (PSA) and its dynamics before performing radical prostatectomy (RPE) in patients with localized forms of cancer of the prostate. **PATIENTS AND METHODS.** Radical retropubic prostatectomy was made on 150 patients with localized forms of prostate cancer in the period from 1996 through 2003. Mean age of the patients was 61.5 ± 0.4 years (from 49 to 71 years). An analysis of correlation between different clinico-laboratory factors and PSA in blood plasma of patients with prostate cancer was made both 3 months before RPE and just before it. After RPE all the patients were under observation and underwent control outpatient observation in 1, 3, 6, 12 months and later every year. The maximal period of postoperative follow-up was 5 years. **RESULTS.** Higher level of PSA was noted in patients with a high stage and degree of malignancy of the tumors by the Glisson scale. More important prognostic information has not so much the preoperative level of PSA in blood plasma as its dynamics during 3 months before RPE. In particular, rapid growth of the PSA level in blood plasma before RPE (higher than 2.5 ng/ml during 3 months) points to a risk of early appearance of remote metastases. **CONCLUSION.** The evaluation of PSA level in blood plasma and its dynamics before RPE underlies the prognosis of outcomes of the surgical treatment of patients with prostate cancer and facilitates its optimization.

Key words: prostate-specific antigen, prognosis, prostate cancer, radical prostatectomy.

ВВЕДЕНИЕ

Рак предстательной железы является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. В России рак предстательной железы (РПЖ) занимает 9-е место в структуре онкологической заболеваемости, в Санкт-Петербурге – 7-е место, 88% больных находятся в возрасте старше 60 лет [1].

Одним из наиболее важных достижений в диагностике и в лечении больных, страдающих РПЖ, является открытие простатоспецифического антигена (ПСА) как опухолевого маркера. Уровень сывороточного ПСА начинает повышаться уже за 5,7 года до появления пальпаторно определяемых изменений в предстательной железе (ПЖ) [2].

Более 60% больных РПЖ, подвергшихся радикальной простатэктомии (РПЭ), имеют органо-

ограниченный процесс. При уровне ПСА в плазме крови ниже 4 нг/мл у 70–84% больных РПЖ присутствуют простатлокализованные формы РПЖ, в то время как у 16% больных имеет место экстракапсулярный рост новообразования. Однако если уровень ПСА более 10 нг/мл, то только у 50% больных РПЖ диагностируют органоограниченный процесс. Существует статистически значимая корреляция между уровнем сывороточного ПСА и степенью дифференцировки опухоли в образцах тканей, удаленных после РПЭ [3]. У 60% пациентов с локализованным РПЖ уровень ПСА находится в диапазоне от 4 до 10 нг/мл [4].

Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона 4 и 5 баллов, метастазы в лимфатические узлы, объем опухоли, расположение ее в периферической зоне, экстракапсулярная экстензия и позитивный хирургический край, являются независимыми предсказателями биохимического рецидива [5, 6].

Целью нашего исследования явилось изучение прогностической значимости определения ПСА и его динамики перед выполнением РПЭ у больных локализованными формами РПЖ

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Совместно с университетской урологической клиникой г. Оденсе (Дания) было обследовано 150 больных локализованными формами рака предстательной железы. Всем больным была выполнена радикальная позадилоная простатэктомия в период с 1996 по 2003 гг. Средний возраст больных составил $61,5 \pm 0,4$ года (от 49 до 71 года). Перед операцией всем больным выполнялось комплексное обследование с определением уровня простатоспецифического антигена в плазме крови. При пальцевом ректальном исследовании предстательной железы оценивались ее форма, размеры, консистенция, границы и симметричность. Трансректальное ультразвуковое исследование простаты заканчивалось ее мультифокальной биопсией. При наличии гипозоженных очагов в ткани простаты выполняли также прицельную биопсию подозрительных участков тканей – производилось два дополнительных биопсийных вкола в каждый подозрительный на опухоль участок. Степень злокачественности новообразования предстательной железы определялась по шкале Глисона. При морфологическом исследовании оценивалась удаленная во время операции ткань предстательной железы, семенных пузырьков, парапростатической клетчатки и удаленных подвздошных лимфатических узлов. Степень злокачественности опухоли также оценивалась по шкале Глисона.

После РПЭ все больные находились под наблюдением и проходили контрольное амбулаторное обследование через 1, 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Показанием к дополнительному обследованию являлось возникновение биохимического рецидива – повышения уровня ПСА в плазме крови выше 0,2 нг/мл. Максимальный период наблюдения за больными в послеоперационном периоде составил 5 лет.

Каждое обследование, проводимое после РПЭ, включало определение уровня ПСА в плазме крови, трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) предстательной железы.

Полученные результаты обрабатывали с использованием общеупотребительных методов параметрической и непараметрической статистики [7–9] на ПЭВМ с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statgraphics v.7.0, Statistica for Windows v.5.0, Statistix v.3.15 и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У наблюдаемых нами больных была установлена зависимость между дооперационным уровнем ПСА в плазме крови и степенью распространенности опухолевого процесса. Оказалось, что средний уровень ПСА в плазме крови у пациентов перед выполнением им РПЭ составил $17,0 \pm 14,7$ нг/мл и колебался от 14 до 100 нг/мл. Уровень общего ПСА оказался статистически значимым ($p < 0,001$) для предсказания опухолевой инвазии в капсулу, выявленную при биопсии ПЖ и составил $13,75 \pm 0,78$ нг/мл у 124 пациентов при отсутствии прорастания в капсулу и $22,71 \pm 2,3$ нг/мл у 26 больных с присутствием экстракапсулярного опухолевого поражения ($p < 0,001$). Достоверны были и различия уровней ПСА при наличии перинеуральной инвазии (ПНИ) и при отсутствии таковой. Уровень ПСА составил $15,84 \pm 1,12$ нг/мл у 145 больных при отсутствии ПНИ и $23,12 \pm 2,58$ нг/мл у 5 больных с проникновением злокачественных клеток в перинеуральное пространство ($p = 0,007$).

Следует отметить, что при распространенной инвазии в клетчатку и эндолимфатической инвазии уровень ПСА также был выше при наличии описанных признаков ($23,2$ нг/мл против $15,84$ нг/мл и $26,3$ нг/мл против $17,01$ нг/мл соответственно), однако значимых различий выявлено не было ($p = 0,26$ и $p = 0,49$).

Незначимыми оказались различия уровня ПСА в плазме крови и при выявлении микрососудистой инвазии. Уровни ПСА составили $17,1 \pm 1,0$ нг/мл, если ее не обнаруживали (у 146 больных) и $20,6 \pm 10,4$ нг/мл, если она определялась (у 4 больных) ($p =$

0,66). Последнее обстоятельство можно объяснить малым количеством случаев выявления микросудистой инвазии в биопсийном материале.

Уровень сывороточного ПСА практически не различался в группе с выявленной простатической интраэпителиальной неоплазией (ПИН) у 5 пациентов ($18,2 \pm 4,0$ нг/мл) и у пациентов с органолализованными формами РПЖ при стадии у 79 больных ($pT_2 - 17,2 \pm 1,1$ нг/мл) ($p=0,76$). Это обстоятельство подтверждает тот факт, что присутствие ПИН, являясь прогностически важным фактором в предсказании потенциальной опухолевой прогрессии, не всегда может быть заподозрена на дооперационном этапе, что может приводить к недооценке клинической стадии РПЖ.

Сумма баллов по шкале Глисона, определяемая после мультифокальной биопсии простаты, также связана с уровнем ПСА в плазме крови. При распределении по трем группам пациентов с высоко- (значения суммы баллов по шкале Глисона 2–4), умеренно – (5–7 баллов), и низкодифференцированными опухолями (8–10 баллов), отмечено очевидное возрастание уровня ПСА в группе из 15 больных с низкодифференцированным РПЖ до значений $26,6 \pm 20,69$ нг/мл. В группах с высоко- и умереннодифференцированными опухолями – 39 и 96 пациентов, значимых различий уровня ПСА не было зарегистрировано ($15,9 \pm 11,5$ и $14,7 \pm 11,5$ нг/мл соответственно). Таким образом, более высокий уровень ПСА встречается у больных с низкодифференцированными опухолями предстательной железы, то есть при степени злокачественности новообразования по шкале Глисона от 8 до 10 баллов.

Вне зависимости от локализации и размера образования ПЖ у наблюдаемых нами пациентов была выявлена достоверная зависимость уровня ПСА от моно- или мультифокального роста опухоли – $12,9 \pm 1,3$ нг/мл у 123 и $19,2 \pm 1,4$ нг/мл – у 27 больных соответственно ($p < 0,008$). Уровень ПСА также являлся самостоятельным предсказательным признаком при определении обширного прорастания в околопростатическую клетчатку. В группе пациентов с отсутствием прорастания уровень ПСА составил $14,7 \pm 0,9$ нг/мл, тогда как при наличии данного признака – $25,6 \pm 3,2$ нг/мл ($p < 0,001$).

Предоперационный уровень ПСА отличался и в группах пациентов с прорастанием опухоли в шейку мочевого пузыря (МП) и/или уретру в сравнении с теми, у кого этого не наблюдалось. Если прорастание опухоли в шейку МП присутствовало, то уровень ПСА достигал $25,98 \pm 5,7$ нг/мл, если же шейка оставалась интактной, то ПСА составлял $16,4 \pm 1,0$ нг/мл ($p < 0,017$).

Нами изучена взаимосвязь между динамикой

предоперационного уровня ПСА в плазме крови с различными клиническими и лабораторными факторами, что имело самостоятельное прогностическое значение. Удалось установить, в какой степени изменение уровня ПСА в плазме крови у больных перед операцией влияет на динамику опухолевой прогрессии. Для того чтобы определить прогностическую значимость динамики уровня ПСА (как самостоятельного прогностического фактора), мы проанализировали взаимосвязь между различными клиничко-лабораторными факторами и уровнем ПСА в плазме крови у больных РПЖ как за 3 месяца перед РПЭ, так и уровнем ПСА в плазме крови у больных непосредственно перед РПЭ.

Уровень ПСА за 3 месяца до операции был определен у 59 больных РПЖ и составил от 3,1 до 180 нг/мл (в среднем $16,4 \pm 3,2$ нг/мл). Уровень ПСА непосредственно перед операцией определен у 150 больных РПЖ и составил от 1,6 до 118,0 нг/мл (в среднем $20,4 \pm 1,6$ нг/мл). Динамика ПСА, которая была рассчитана как разность между показателями уровня ПСА за 3 месяца до операции и значения ПСА непосредственно перед ней, составила от 1,0 до 17,5 г/мл (в среднем $2,8 \pm 0,5$ нг/мл). Проанализирована зависимость между уровнем ПСА за 3 месяца до выполнения всему контингенту обследованных больных (150 чел.) радикальной простатэктомии и другими клиничко-лабораторными факторами. Перечень факторов, статистически значимо коррелирующих с величиной ПСА за 3 месяца до операции, приведен в табл. 1 (использован коэффициент линейной корреляции – г-критерий Пирсона). Оказалось, что повышение уровня ПСА зависело от локализации и объема опухоли, а также от стадии РПЖ. Повышение уровня ПСА после РПЭ чаще возникало у больных РПЖ с более высоким дооперационным уровнем ПСА в плазме крови.

Проанализирована зависимость между уровнем

Таблица 1

Зависимость между уровнем простатоспецифического антигена за 3 месяца до операции и другими клиничко-лабораторными факторами

Клиничко-лабораторные показатели	r	p
Уровень ПСА непосредственно перед РПЭ, нг/мл	0,34	<0,10
Опухоль в верхушке простаты при ТРУЗИ	0,26	>0,10
Объем новообразования, см ³	0,59	<0,50
Стадия РПЖ, pT	0,30	<0,50
Повышение уровня ПСА после РПЭ (биохимический рецидив)	0,34	<0,01

ПСА – простатоспецифический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы.

Таблица 2

Зависимость между уровнем простатоспецифического антигена непосредственно перед операцией и другими клинико-лабораторными факторами

Клинико-лабораторные показатели	r	p
Клиническая стадия опухоли, Т	0,32	<0,0001
Уровень ПСА за 3 мес. до операции, нг/мл	0,34	<0,01
Локализация опухоли в периферической зоне простаты при ТРУЗИ	0,24	<0,005
Локализация опухоли в центральной зоне простаты при ТРУЗИ	0,25	<0,005
Прорастание семенных пузырьков при ТРУЗИ	0,25	<0,005
Прорастание капсулы простаты при ТРУЗИ	0,24	<0,005
Объем опухоли, см ³	0,55	<0,001
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона при мультифокальной биопсии простаты	0,22	<0,005
Стадия опухоли, pT	0,29	<0,001
Степень злокачественности опухоли по Глисона	0,34	<0,001
Прорастание опухоли в семенные пузырьки при морфологическом исследовании	0,18	<0,05
Уровень ПСА через 3 года после операции	0,19	<0,05
Время наступления отдаленных метастазов	0,59	<0,01
Смерть больного	0,19	<0,05
Размер опухоли предстательной железы	0,60	<0,001
Повышение уровня ПСА после РПЭ	0,23	<0,004

ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; ПСА – простатоспецифический антиген; РПЭ – радикальная простатэктомия; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы.

ПСА и другими показателями, определяемыми у больных непосредственно перед выполнением РПЭ. Приведенные в табл. 2 результаты корреляционного анализа демонстрируют, что существует статистически достоверная зависимость между уровнем ПСА у больных РПЖ перед операцией и клинической стадией опухолевого процесса, локализацией опухоли при ТРУЗИ, объемом опухоли, степенью ее злокачественности по шкале Глисона. Таким образом, чем выше оказывалась клиническая стадия опухоли, ее объем и степень злокачественности по шкале Глисона, тем выше был уровень ПСА непосредственно до операции. Кроме того, чем выше оказывался уровень ПСА до операции, тем выше была патоморфологически подтвержденная стадия опухоли, тем чаще опухоль прорастала семенные пузырьки, отмечалась биохимическая прогрессия и наступала смерть больного после операции.

Анализ корреляционных зависимостей между содержанием ПСА за 3 месяца до РПЭ, непосредственно перед ней и клинико-лабораторными факторами позволил на следующем этапе вычислить динамику уровня ПСА за вышеуказанный интервал времени и изучить зависимость вышеуказанных факторов от нее. Оказалось, что динамика уровня ПСА перед выполнением радикальной простатэктомии имеет важное диагностическое и прогностическое значение у больных раком предстательной железы. Была обнаружена корреляционная зависимость между различными клиническими и лабораторными показателями (до- и послеоперационного периода) и динамикой дооперационного уровня ПСА. Оказалось, что на динамику уровня ПСА перед операцией влияют несколько факто-

ров. Уровень ПСА в течение трех месяцев перед операцией нарастал быстрее при более высокой патоморфологической стадии опухоли. Кроме того, чем выше была скорость нарастания уровня ПСА в течение трех месяцев до РПЭ, тем большего размера была опухоль простаты и быстрее наступало отдаленное метастазирование. Эти данные, полученные с помощью корреляционного анализа с указанием r-коэффициента корреляции Пирсона (r), приведены в табл. 3. Частота повторного повышения уровня ПСА (биохимического рецидива) после РПЭ зависела от динамики уровня ПСА в течение 3 месяцев до операции. Повышение уровня ПСА в дооперационном периоде имело место у 23 больных, из них у 19 больных отмечено статистически значимое изменение уровня ПСА в течение 3 дооперационных месяцев, тогда как только у 4 из 23 больных повышение ПСА после операции наблюдалось без достоверного нарастания уровня

Таблица 3

Зависимость между динамикой ПСА за 3 месяца до радикальной простатэктомии и другими клинико-лабораторными факторами

Клинико-лабораторные показатели	r	p
Уровень ПСА за 3 месяца до операции, нг/мл	0,82	<0,0001
Уровень ПСА до операции, нг/мл	0,26	<0,05
Опухоль верхушки простаты при ТРУЗИ	0,35	<0,007
Объем опухоли, см ³	0,76	<0,005
Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (морфологическое исследование)	0,32	<0,01
Время появления отдаленных метастазов	0,77	<0,005
Объем опухоли	0,57	<0,005

ПСА – простатоспецифический антиген; ТРУЗИ – трансректальное ультразвуковое исследование; r – коэффициент корреляции Пирсона; p – вероятность ошибки принятия нулевой гипотезы.

Зависимость степени злокачественности по Глисона от динамики уровня простатоспецифического антигена перед операцией

Степень злокачественности опухоли по шкале Глисона (по результатам патоморфологического исследования)	Динамика ПСА до операции			
	отсутствовала (n=4)		выявлена (n=54)	
	абс.	%	абс.	%
3 (n=3)	2	66,7	1	33,3
4 (n=4)	0	0	4	100,0
5 (n=17)	0	0	17	100,0
6 (n=13)	0	0	13	100,0
7 (n=10)	1	10	9	90,0
8 (n=6)	1	16,7	5	83,3
9 (n=5)	0	0	5	100,0

ПСА – простато-специфический антиген.

Частота недооценки степени злокачественности опухоли предстательной железы по шкале Глисона в зависимости от дооперационной динамики простатоспецифического антигена

Степень злокачественности по шкале Глисона		Динамика ПСА до операции			
		отсутствовала (n=4)		была выявлена (n=54)	
		абс.	%	абс.	%
Недооценка (число баллов)	1 (n=6)	0	0	6	11,1
	2 (n=10)	1	25	9	16,7
	3 (n=4)	0	0	4	7,4
	4 (n=1)	0	0	1	1,9
совпадение	(n=20)	0	0	20	37
	1 (n=11)	0	0	11	20,4
	2 (n=6)	3	75	3	5,6
	3 (n=0)	0	0	0	0

ПСА – простатоспецифический антиген.

ПСА в дооперационном периоде ($\chi^2=4,11$; $p=0,04$; $r_s=0,34$; $p=0,009$).

Данные об изменении уровня ПСА у больных РПЖ до операции дают важную дополнительную прогностическую информацию, которую необходимо учитывать в клинической практике. В частности, быстрое нарастание уровня ПСА в плазме крови у больных перед РПЭ указывает на риск раннего появления отдаленных метастазов. Достоверное нарастание уровня ПСА в течение трех месяцев перед выполнением РПЭ имело место у всех 33 (100%) больных со второй стадией РПЖ и у 21 из 25 (84%) больных с третьей стадией. Таким образом, достоверное увеличение уровня ПСА более характерно для менее высокой стадии опухолевого процесса ($\chi^2=3,45$; $p=0,06$; $r_s=0,31$; $p=0,01$).

В табл. 4 приведены сведения о частоте встречаемости различных значений степени злокачественности опухоли предстательной железы при морфологическом исследовании в зависимости от наличия или отсутствия динамики уровня ПСА в течение 3 месяцев до операции. Из табл. 4 следует, что у тех больных, у которых отмечался значимый прирост уровня ПСА в плазме крови, при мор-

фологическом исследовании определялись более высокие показатели степени злокачественности по шкале Глисона, чем у больных, у которых достоверной динамики содержания ПСА перед операцией отмечено не было ($\chi^2=20,62$; $p=0,002$).

Проанализирована зависимость дооперационной динамики ПСА от точности предсказания степени злокачественности по шкале Глисона при патоморфологическом исследовании. Данные о характере и час-

тоте недооценки или переоценки степени злокачественности опухоли по шкале Глисона в зависимости от предоперационной динамики ПСА представлены в табл. 5. Как следует из данных, приведенных в ней, недооценка степени злокачественности имела место у 1 больного при отсутствии дооперационной динамики уровня ПСА и у 40 больных, у которых наблюдалась такая динамика. Переоценка степени злокачественности имела место у 3 человек при отсутствии достоверной динамики уровня ПСА до операции, тогда как при наличии последней – у 14 человек. Таким образом, при наличии динамики уровня ПСА в течение 3-х месяцев до РПЭ чаще наблюдалась недооценка степени злокачественности опухоли, а при отсутствии такой динамики – ее переоценка ($\chi^2=20,62$; $p=0,002$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Определение уровня ПСА в плазме крови имеет важное значение не только для установления диагноза РПЖ, но и для точного определения стадии (значение ПСА выше при экстракапсулярном распространении новообразования). Более высокий уровень ПСА встречался при степени злокачественности новообразования по шкале Глисона от 8 до 10 баллов, когда велик риск опухолевой прогрессии и метастазирования. Однако более важную прогностическую информацию несет не столько дооперационный уровень ПСА у больных в плазме крови, сколько его динамика в течение 3 месяцев перед РПЭ. В частности, быстрое нарастание уровня ПСА в плазме крови перед РПЭ (выше 2,5 нг/мл в течение 3 месяцев) указывает на риск раннего появления отдаленных метастазов. Это необходимо учитывать при выборе лечебной тактики и планировании РПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка уровня ПСА в плазме крови и его динамики перед РПЭ лежит в основе прогнозирования исходов хирургического лечения у больных РПЖ и способствует его оптимизации.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Аль-Шукри СХ, Ткачук ВН. *Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей*. Питер, СПб, 2000; 278–279
2. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Martinez AA. Percentage of positive biopsy cores as a predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol* 2002; 168 (5): 1995-1999
3. Rees MA, Resnick MI, Oesterling JE. Use of prostate-specific antigen, gleason score, and digital rectal examination in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urol Clinic N Am* 1997; 24 (2): 379-387
4. Rietbergen JBW, Hoedemaeker RF, Kruger AEB, Kirkels

WJ. The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol* 1999; 161 (4): 1192-1198

5. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Preoperative serum prostate specific antigen does not reflect biochemical failure rates after radical prostatectomy in men with large volume cancer. *J Urol* 2000; 164 (5): 1596-1600

6. Noguchi M, Stamey TA, Neal JE, Yemoto CE. An analysis of 148 consecutive transition zone cancer: clinical and histological characteristics. *J Urol* 2000; 163 (6): 1751-1755

7. Боровиков ВП, Боровиков ИП. *Статистический анализ и обработка данных в среде Windows*. Филин, М., 1997; 608

8. Поллард Дж. *Справочник по вычислительным методам статистики*: Пер. с англ. Финансы и статистика, М., 1982; 344

9. Рунион Р. *Справочник по непараметрической статистике*: Пер. с англ. Финансы и статистика, М., 1982; 198

Поступила в редакцию 28.06.2006 г.

Принята в печать 10.09.2006 г.