

Л. Е. Комарова, Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин

**СКРИНИНГ РАКА  
ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

НИИ клинической онкологии

В настоящее время программы скрининга, направленные на раннее выявление опухолевых и предопухолевых заболеваний, рассматриваются как основные составляющие противораковой борьбы. Успех скрининга зависит от таких факторов, как биологические особенности и клиническое течение опухолевого процесса, методы исследований и их чувствительность и специфичность, правильный выбор критериев эффективности. В последние годы возник повышенный интерес к проблеме скрининга рака предстательной железы (РПЖ). Это связано с тем, что РПЖ является одним из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В некоторых развитых странах смертность при этом заболевании занимает второе место среди всех причин смертности от рака. Рост заболеваемости РПЖ и в определенной степени увеличение смертности от РПЖ происходят значительно быстрее увеличения продолжительности жизни населения. Причины происходящего пока не установлены, но частично такой рост заболеваемости можно объяснить проводимыми мероприятиями по ранней диагностике РПЖ [1]. Заболеваемость РПЖ в странах Европы ниже по сравнению с таковой в США. Самая высокая заболеваемость в Европе отмечена в Исландии в период с 1983 по 1988 г. — 52,4 на 100 000 мужчин. Примерами резкого скачка заболеваемости при сравнении двух периодов 1960—1963 и 1983—1988 гг. могут стать такие страны, как Швеция (26,6 на 100 000 мужчин в первом периоде и 50,2 на 100 000 мужчин во втором периоде) и Финляндия (17,6 на 100 000 мужчин в первом периоде и 35,1 на 100 000 во втором) [2]. Отмечено, что рост заболеваемости наиболее быстрыми темпами происходит в южной части Европы — на 25% каждые 5 лет, а в странах Скандинавии и Швейцарии — на 6—10% [3]. Так, по данным канцер-регистра Финляндии, заболеваемость РПЖ за период 1990—1994 гг. возросла с 38,1 до 56,8 на 100 000 мужского населения (мировой стандарт) [4].

Согласно данным Международного совета по изучению РПЖ, приблизительно 89 000 новых случаев РПЖ ежегодно выявляется в пяти крупных европейских государствах, в которых эта форма рака составляет 13% от всей заболеваемости раком у мужчин [5, 6]. Широкие колебания в показателях заболеваемости и смертности при РПЖ отмечены среди определенных этнических групп населения в различных странах мира. Исторически африканское население Америки, проживающее в Атланте, в районе бухты Сан-Франциско (данные SEER), имеет самую высокую заболеваемость и смертность от РПЖ на 100 000 мужского населения (108,9/45,8 в Атланте; 92,2/25 в районе бухты Сан-Франциско). Общий показатель заболеваемости РПЖ в США

Л. Е. Комарова, Б. П. Матвеев, Б. В. Бухаркин

**SCREENING FOR PROSTATE  
CANCER**

Research Institute of Clinical Oncology

Screening to detect early neoplastic or preneoplastic diseases is a principal component of anticancer programs. Success in such screening depends on many factors such as biological pattern and clinical course of the disease, methods of investigation, their sensitivity and specificity, correct choice of efficiency criteria. There is increasing interest to screening for prostate cancer (PC) over the last years. PC is a most common male malignancy. In some developed countries PC mortality is the second largest among death rates for other malignancies. PC incidence and mortality rise more rapidly than population life time. The underlying causes are not yet clear, though the situation can to a certain extent be related to early PC detection [1]. PC incidence in Europe is lower than in the USA. The rate was the highest in Island during 1983-1988: 52.4 per 100,000 men. In 1983-1988 as compared to 1960-1963 there was a dramatic rise in the incidence in Sweden (from 26.6 to 50.2 per 100,000 men), in Finland (17.6 vs 35.1 per 100,000) [2]. The rise is the most rapid (25% every 5 years) in southern Europe, in Scandinavian countries and Switzerland (6-10%) [3]. According to the Finland cancer register PC incidence increased during 1990-1994 from 38.1 to 56.8 per 100,000 males (world standard) [4]. According to the International Council for Prostate Cancer Research there are about 89,000 new PC cancer cases registered annually in 5 large European countries in which PC accounts for 13% of all cancer cases in men [5, 6]. PC incidence and mortality vary greatly in individual ethnic populations. Black population of the San-Francisco bay and Atlanta (USA) demonstrates the highest PC morbidity and mortality (Atlanta: 108.9/45.8, San-Francisco bay: 92.2/25 per 100,000 male population, SEER data). PC incidence in US black population is 82.0 per 100,000 versus 61.8 per 100,000 male population for the whites [7]. PC mortality among ethnic Japanese residing in the USA is much greater than among Japan population. PC mortality is also high among US immigrants from Poland. This variation suggests that the risk of PC is environment-associated [8, 9]. Generally speaking the environment includes life style, nutrition, social and cultural peculiarities.

PC does not manifest itself clinically at early stage, and appearance of symptoms is most often associated with advanced disease. That is why about half the patients have the disease beyond the prostate (stage D) at admission [10]. Prognosis is very poor in such cases since average survival time is usually not more than 30 months [11]. If the disease is limited to the prostate (stages A and B) results of surgery or radiotherapy are rather good: mean survival for stage B PC (clinical staging) is more than 15 years [12]. Availability of new early

для африканцев составляет 82,0 на 100 000, а заболеваемость среди белого населения — 61,8 на 100 000 мужского населения [7]. Смертность от РПЖ среди японцев, проживающих в США, значительно выше таковой среди населения Японии. Высокие показатели смертности от РПЖ отмечаются в США среди иммигрантов из Польши. Такие географические колебания среди этнических групп дают основание предполагать, что риск заболеть связан с окружающей средой [8, 9]. В широком смысле понятие окружающей среды включает в себя образ жизни, факторы питания, социальные и культурные особенности.

На ранних стадиях заболевания РПЖ клинически не проявляется, а появление симптомов болезни чаще всего связано с далеко зашедшим опухолевым ростом. Поэтому приблизительно у половины больных в момент обращения опухоль распространена за пределы предстательной железы (стадия Д) [10]. В таких случаях прогноз очень плохой, так как средняя выживаемость не превышает 30 мес [11]. Когда заболевание ограничено предстательной железой (стадии А или В), результаты хирургического или лучевого лечения хорошие: средняя выживаемость для больных РПЖ в стадии В (клиническая стадия) превышает 15 лет [12]. В течение последних 10 лет применение методов ранней диагностики и лечения на ранних стадиях оправдывает растущий интерес к проблеме скрининга РПЖ. Несмотря на публикации и благоприятные результаты отдельных исследований по ранней диагностике РПЖ, поддерживаемые рядом авторов [13—15], это не привело к развитию скрининга на уровне популяции. И в то же время в отсутствие перспектив первичной профилактики скрининг РПЖ в последние годы рассматривается как возможный путь снижения смертности от данной формы рака [16, 17]. В настоящее время наиболее эффективными методами раннего выявления РПЖ являются комбинация пальпаторного исследования через прямую кишку, определение специфического антигена предстательной железы (PSA) и трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) [18, 19].

До середины 80-х годов пальцевое ректальное исследование было первым и единственным диагностическим методом в ранней диагностике РПЖ. В скрининговых программах в период с 1984 по 1990 г. с использованием только пальцевого метода обнаружение РПЖ составляло от 0,8 до 2,5%. Ограничивающим фактором пальцевого метода в скрининге является низкая чувствительность метода при небольших локальных новообразованиях [17].

Исследования последних лет показали преимущества другого метода ТРУЗИ, который в скрининге впервые был применен в 1977 г. д-ром Н. Watanabe [20].

Так F. Lee и соавт. в 1988 г. обследовали самостоятельно обратившихся 784 мужчины старше 60 лет [21]. Исследованием было предусмотрено сравнить клиническую значимость ТРУЗИ и метода пальцевой ректальной пальпации и выявлении РПЖ. С помощью ТРУЗИ было обнаружено 20 случаев, пальцевым методом — 10 случаев РПЖ. Чувствительность ТРУЗИ оказалась в 2 раза выше по сравнению с пальцевым

диагностическими методиками. Интерес к РПЖ в последние десятилетия возник из-за большого объема литературы и хороших результатов некоторых ранних диагностических исследований [13—15]. Однако, поскольку на сегодняшний день нет перспектив для первичной профилактики РПЖ, скрининг рассматривается как потенциальное средство для снижения смертности [16, 17]. Самые современные диагностические методы включают комбинацию трансректальной пальпации, измерения простатоспецифического антигена (PSA) и трансректального ультразвукового исследования (TRUSI) [18, 19].

До середины 80-х годов ректальная пальпация была первой и единственной техникой ранней диагностики РПЖ. В скрининговых программах в 1984–1990 гг. была 0,8–2,5%. Низкая чувствительность для небольших новообразований была ограничивающим фактором для применения пальпации в РПЖ скрининге [17].

Недавние исследования продемонстрировали преимущества TRUSI, что было впервые применено в скрининговых программах в 1977 г. Watanabe [20].

В 1988 F. Lee et al. провели сравнительное исследование TRUSI и ректальной пальпации в РПЖ. Исследование было проведено в 784 мужчины старше 60 лет. Было обнаружено 20 РПЖ TRUSI и 10 РПЖ пальпацией. TRUSI чувствительность appeared two-fold higher as compared to palpation. Подобные результаты представлены в [22, 23]. Национальный проект РПЖ [24] показал TRUSI разрешение быть намного больше, чем пальпация (77,7 vs 57,9%,  $p < 0.05$ ). Этот проект был одним из крупнейших исследований ранней РПЖ. Десять медицинских учреждений из разных штатов участвовали в проекте. Всего 2999 мужчин в возрасте от 55 до 70 лет подверглись ежегодному скринингу, включая пальпацию, TRUSI и PSA измерение. Рак обнаружен в 1-й, 2-й и 3-й годы исследования был 2,8, 1,9 и 1%, соответственно. Три диагностических метода обеспечили обнаружение клинически значимых излечимых заболеваний. Проект дал уникальную возможность сравнить три методологии: рак, обнаруженный пальпацией, был более продвинутой, чем TRUSI и PSA измерение.

Это было исследование, оценивающее несколько конечных результатов. Однако, результаты исследования не смогли доказать, что ранняя диагностика — это инструмент для снижения смертности РПЖ. Более длительное наблюдение необходимо для более обоснованного суждения [25].

Еще недостаточно доказательств в пользу скрининговых программ, включающих PSA. Рандомизированное исследование должно быть проведено, чтобы проверить, действительно ли PSA-основанный скрининг эффективен [26]. Результаты оценки эффективности PSA скрининга неоднозначны. И сторонники, и противники признают PSA как ранний маркер РПЖ, хотя еще недостаточно доказательств эффекта теста на смертность РПЖ. Существуют разные мнения о том, что скрининг на самом деле означает и какие критерии могут доказать разумность скрининга [27, 28].

Недавние исследования показали, что PSA скрининг увеличил РПЖ обнаружение по сравнению с пальпацией. W. Catalona et al. [29] измерили PSA в 1653 здоровых мужчин в возрасте 50 лет и старше, чтобы обнаружить РПЖ в 2,2% из них. M. Brawer et al. [30] обнаружили РПЖ в 2,6% из 1249

методом. Сходные данные о более высокой выявляемости РПЖ с помощью ТРУЗИ были представлены также в работах [22, 23]. Проведение в США Национального демонстрационного проекта по РПЖ [24] показало, что чувствительность ТРУЗИ значительно выше пальцевого исследования (77,7% против 57,9%;  $p < 0,05$ ). Данный проект является одним из крупнейших исследований по изучению эффективности раннего обнаружения РПЖ и имеет ряд особенностей. В исследовании приняло участие 10 медицинских учреждений, представляющих различные штаты страны. 2999 мужчин в возрасте 55—70 лет на протяжении пяти лет проходили ежегодное обследование включающее пальцевой метод, ТРУЗИ и определение уровня PSA. Частота обнаружения рака на первом году обследования составила 2,8%, на 2-м и 3-м годах — 1,9% и 1% соответственно. Анализ выявленных случаев рака показал, что сочетание 3 диагностических методов способствовало выявлению клинически значимых, потенциально излечимых опухолей. Этот проект считается уникальным исследованием с той точки зрения, что был проведен сравнительный анализ 3 методов исследования: опухоли, выявленные методом ректальной пальпации, были более запущенными по сравнению с опухолями, обнаруженными только с помощью ТРУЗИ или измерением уровня PSA.

Это было когортное исследование, в котором проводилась оценка множественных конечных результатов. Однако на основании полученных данных не представляется возможным с уверенностью показать, что смертность от РПЖ можно снизить путем использования доступных методов ранней диагностики. Для этого необходим длительный период прослеживания, который, может быть, даст важную дополнительную информацию [25].

В настоящее время нет также достаточных доказательств в поддержку политики скрининга с использованием PSA. В связи с этим и возникла необходимость проведения рандомизированных исследований, доказывающих успех скрининга с применением PSA [26]. Наряду с этим остаются сомнения по вопросу целесообразности использования PSA в скрининге из-за соображений стоимости — эффективности. Сторонники и критики скрининга признают, что с помощью PSA можно обнаружить ранние формы рака, но убедительных доказательств влияния маркера на снижение смертности в настоящее время не существует. Кроме того, пока нет и единой точки зрения, что считать успехом скрининга и каковы должны быть доказательства признания целесообразности скрининга [27, 28].

Проведенный в последнее время ряд исследований продемонстрировал, что использование PSA в качестве скринингового теста, способствовало увеличению степени обнаружения РПЖ по сравнению с уровнем выявления, достигнутом при помощи пальцевого метода. W. Catalona и соавт. [29] организовали исследование по определению уровня PSA у 1653 здоровых мужчин 50 лет и старше. В данном исследовании частота обнаружения РПЖ составила 2,2%. M. Brawer и соавт. [30] в аналогичном исследовании у 1249 здоровых муж-

normal men without a history of familial PC. Palpation only failed to detect PC in 32 and 38% of the subjects, respectively, in these studies [29,30]. Another study demonstrated PSA screening to discover a considerable number of local cancers as compared to palpation alone. The question arises, whether the non-palpable tumors have any clinical significance or they are microscopic neoplasms of no biological importance for the patients? Pathomorphologic studies showed prostatic tumors less than 0.5 ml to be not life-threatening and wait-and-see policy to be most reasonable in such cases [32]. Such tumors are classified as T1c by the TNM system [33]. Study of pathologic characteristics of the T1c tumors was performed to evaluate their clinical significance. Analysis of 500 T1c stage PCs showed that 53 to 68% of them were local lesions. Oncologists are anxious with the fact that the wide application of PSA and increasing detection of nonpalpable disease will lead to such lesions being diagnosed as inconsiderable cancer and the patients will receive unnecessary treatment [34,35]. From 11 to 30% of T1c tumors are less than 0.5 cm and seldom demonstrate clinical progression. Repeated PSA measurement can reveal their tendency to growth [35, 36]. Some authors [37-39] studied pathologic findings in nonpalpable PC detected because of PSA evaluation to answer two important questions: 1) whether such tumors are of some clinical significance for the patient, and 2) whether they can be cured. J. Oesterling et al. [37] analyzed 208 cancer cases to demonstrate that pathologic characteristics of such tumors as detected by PSA measurement are similar to local PC of clinical stages T2a and T2b discovered by palpation. Mean volume of tumors detected by PSA evaluation was 6.4 ml against 5.2 ml for the palpable lesions. 23 (11%) palpable and 21 (10%) nonpalpable tumors were less than 0.5 ml in volume. These findings suggest that most nonpalpable prostate tumors detected by PSA test have sufficient volume to be considered clinically significant [38].

PSA content may increase in some prostate pathologies such as benign hyperplasia, acute and chronic prostatitis [40]. About 25% of men with histologically verified benign prostatic hyperplasia (BPH) present with elevated PSA (higher than 0.0-4.0 ng/ml) (test kits supplied by Tandem-R PSA or IM2 PSA, Abbott Laboratories, Abbott IL) [41-43]. Benign prostate neoplasms may induce elevation of PSA, however not all prostate tumors are associated with increased PSA [44]. A. Partin et al. [45] compared PSA content in men with BPH and with locally advanced PC to discover similar distribution. Mean PSA levels were 5.9 ng/ml in BPH versus 5.6 ng/ml in PC. New criteria, such as PSA density (PSAD) [34, 46, 47], PSA velocity [48,49], free PSA [50], age-specific PSA ranges [51-53] were developed over the last years to improve resolution of PSA as a tumor marker particularly in detection of palpable neoplasms. J. Oesterling et al. [51] studied PSA distribution in 471 white men of age ranging from 40 to 79 years free from evidence of PC. Their PSA levels correlated with age ( $r = 0.43$ ). Normal PSA upper limit increases with age from 2.5 ng/ml at 45 to 6.5 ng/ml at 75 years of age. B. Dalkin

чин без семейного анамнеза РПЖ обнаружили рак в 2,6% случаев. В других работах [29, 30] доля не выявленных опухолевых образований при использовании только пальцевого метода составила соответственно 32 и 38%. В исследовании W. J. Catalona [31] показано, что скрининг с применением PSA приводит к выявлению значительного числа локальных форм рака по сравнению, например, с применением только пальцевого метода. В связи с этим возникает вопрос: имеет ли клиническое значение обнаружение непальпируемых опухолей или это микроскопические образования, не имеющие биологического значения для пациента? В результате патоморфологических исследований было установлено, что опухоли предстательной железы меньше чем 0,5 мл в объеме не являются угрожающими для жизни больного и к ним надо относиться с выжидательной позиции [32]. По классификации TNM такие опухоли относят к категории Tis [33]. С целью определения клинической значимости опухолей в стадии Tis интенсивному изучению были подвергнуты данные патологических характеристик этих опухолей. Анализ 500 случаев РПЖ в стадии Tis после радикальной простатэктомии показал, что 53—68% случаев рака носили локальный характер. Специалисты [34,35] обеспокоены тем, что широкое использование PSA и нарастающее выявление непальпируемых опухолей предстательной железы приведет к тому, что в большинстве случаев эти опухоли будут представлять так называемые «незначительные» раки и будет проводиться ненужное лечение. От 11 до 30% опухолей в стадии Tis имеют размеры менее 0,5 см. Они редко прогрессируют клинически, и пока нет надежного метода дифференцирования их от значительных опухолей. Выявить их тенденцию к прогрессированию позволяют повторяющиеся измерения PSA в процессе наблюдения [35, 36]. Ряд исследователей [37—39] изучили данные патоморфологического анализа непальпируемых, выявленных с помощью PSA опухолей предстательной железы в целях получить ответ на два важных вопроса: 1) представляют ли данные опухоли клиническую значимость для пациента; 2) излечимы ли они. J. Oesterling и соавт. [37] проанализировали 208 таких случаев рака и обнаружили, что патологоанатомические характеристики опухолей, выявленных с помощью PSA, очень схожи с таковыми при клинических стадиях T2a и T2b РПЖ, выявленных с помощью пальцевого метода и носящих локальный характер. Средний объем опухоли, выявленной с помощью PSA, составил 6,4 мл в сравнении с 5,2 мл для опухолей, выявленных пальцевым методом. 23 (11%) пациента с непальпируемыми опухолями и 21 (10%) больной с пальпируемыми опухолями имели объем опухоли меньше 0,5 мл. Эти исследования указывают на то, что большинство непальпируемых, выявленных с помощью PSA опухолей предстательной железы имеют достаточный объем, чтобы рассматриваться как клинически значимые образования [38].

Ряд патологических процессов в предстательной железе, таких, как доброкачественная гиперплазия, острый и хронический простатит и др., могут вызвать повышение уровня PSA [40]. Фактически около 25% мужчин

et al. [52] also studied serum PSA levels with respect to age. They analyzed the measurements in 52,269 men having no clinical signs of PC to find that normal PSA upper limits were 4.0 ng/ml for men aged 55-59, 5.4 ng/ml for 60-64 years, 6.2 ng/ml for 65-69 years, 6.6 ng/ml for 70-74 years [52]. The authors presented the findings with respect to 10-year age groups, as follows: 0.0-3.5 ng/ml for 50-59 years, 0.0-5.4 ng/ml for 60-69 years, 0.0-6.3 for 70-79 years. Increase in prostate volume with age may be considered a factor responsible for the elevation in PSA. In men aged 40 to 79 years prostate volume is directly related to age and increases by 1.6% every year. For men aged 65 years and older this means an annual increase of 0.5 ml [51]. J. Collins et al. [53] reported of similar results: prostate volume was increasing every 10 years, mean volumes being 25 ml for men aged 40-49 years, 27 ml for age-group 50-59 years, 36 ml for 60-69 years and 40 ml for 70 years and more. Thus, ratio of PSA and prostate size during 4 decades of high risk of PC is a characteristic of much importance. J. Oesterling et al. [51] calculated that 30% of PSA changes may be attributed to prostate size and another 5% to age.

Of much interest for the investigators are relationships between PSA and tumor grade, and between serum PSA and disease clinical stage. J. Myrtle et al. [55] analyzed 553 histories with the diagnosis of PC at various stages. Elevated PSA was detected in 447 (81%) patients (Tandem-R PSA kit) and this fraction was increasing with disease stage (A-D). Elevated serum PSA was found in 63% with stage A, 71% with stage B, 81% with stage C and 88% with stage D. Thus serum PSA concentration was increasing with disease stage. However, PSA varied greatly, so disease staging basing on PSA measurements is hardly possible [56]. E. Kleer et al. [57] analyzed 945 histories of men having undergone radical prostatectomy to confirm cross variability of PSA levels with respect to morphological grades. Although 70% of the patients with preoperative PSA less than 2 ng/ml had local disease, while 82% with PSA more than 50 ng/ml presented with either invasion of prostate capsule or pelvic lymph node involvement. A. Partin et al. [58] studied 703 cases having radical prostatectomy to draw up probability tables to predict pathological stage. Combination of 3 preoperative characteristics (clinical stage, Gleason score, PSA) allowed a more accurate prediction of final morphological stage than each of the parameters alone. Since PSA is a very good predictive factor for morphological stage if the three above-mentioned characteristics are taken into account, D. Bluestein et al. [59] attempted to check whether PSA concentration might reliably predict pelvic lymph node status to eliminate the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in selected patients with PC. They analyzed 1632 cases having undergone bilateral pelvic lymphadenectomy with or without radical prostatectomy. They found out that serum PSA was the best predictor of pelvic lymph node metastases ( $p < 0.0001$ ). Although the marker value may be increased by using also the Gleason score and local clinical stage. There is a statistical model

с гистологически подтвержденным диагнозом доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГП) имеют показатель PSA выше принятых границ нормы, т. е. 0,0—4,0 нг/мл (наборы фирм Tandem-R PSA или IM2 PSA, «Abbot Laboratories», «Abbot IL») [41—43]. Хотя доброкачественные образования предстательной железы могут способствовать повышению концентрации PSA, в то же время не все опухоли предстательной железы ассоциируются с повышением уровня PSA [44]. A. Partin и соавт. [45] сравнили отдельные показатели уровня PSA у мужчин с диагнозом ДГП и с местно-распространенным РПЖ и обнаружили значительную схожесть этих показателей. Среднее значение показателей концентрации PSA составило 5,9 нг/мл для мужчин с ДГП и 5,6 нг/мл для мужчин с РПЖ. С целью совершенствования возможностей PSA как опухолевого маркера и именно для определения пальпируемых образований в последние годы были разработаны и изучены новые критерии, такие как плотность PSA (PSAD) [34, 46, 47, 54], скорость нарастания уровня PSA [48, 49], свободный PSA [50] и возрастнo-специфические границы уровней PSA [51—53]. J. Oesterling и соавт. [51] изучили распределение PSA у 471 белого мужчины в возрасте 40—79 лет, не имевших клинических признаков РПЖ. Уровень PSA напрямую коррелировал с возрастом ( $r = 0,43$ ). Верхний предел нормальной концентрации PSA с возрастом нарастает с 2,5 нг/мл в 45 лет до 6,5 нг/мл в 75 лет. B. Dalkin и соавт. [52] также изучали соотношение между сывороточным PSA и возрастом мужчин. С этой целью они проанализировали результаты обследований 52 269 мужчин, не имевших клинических доказательств РПЖ. Было обнаружено, что верхние пределы нормальной концентрации PSA для мужчин 55—59 лет составляют 4,0 нг/мл, 60—64 лет — 5,4 нг/мл, 65—69 лет — 6,2 нг/мл, а для 70—74 лет — 6,6 нг/мл [52]. Позже исследователи представили свои соображения относительно распределения уровня маркера в соответствии с 10-летней разбивкой по возрастным группам. Эти пределы выглядят следующим образом: 0,0—3,5 нг/мл для мужчин в возрасте 50—69 лет, 0,0—5,4 нг/мл — для 60—69 лет и 0,0—6,3 нг/мл для мужчин 70—79 лет. Фактором, являющимся ответственным за увеличение концентрации PSA в зависимости от возраста мужчин, можно считать сопутствующее возрасту увеличение размеров самой предстательной железы. Для мужчин в возрасте от 40 до 79 лет объем предстательной железы напрямую коррелирует с возрастом, увеличиваясь приблизительно на 1,6% в год. Для мужчин в возрасте 65 лет и старше это будет соответствовать увеличению на 0,5 мл каждый последующий год [51]. G. Collins и соавт. [53] получили сходные результаты в аналогичном исследовании: размер предстательной железы увеличивался каждые 10 лет. Для мужчин 40—49 лет средний объем железы составил 25 мл, для мужчин 50—59 лет — 27 мл, для мужчин в возрасте 60—69 лет — 36 мл, для мужчин после 70 лет объем составит 40 мл. Таким образом, крайне важным являются данные о взаимоотношении концентрации PSA и размера предстательной железы в течение 4 десятилетий жизни, во время которых муж-

based on the three variables that makes possible individual status of pelvic lymph nodes to be evaluated [60].

There are recent reports of studies of PSA free and bound forms. Free to total PSA ratio (total PSA = free PSA + bound PSA) appeared to be greater in BPH patients, while in PC patients the marker was mainly present in a bound form. The free/total PSA ratio was a basis for a new approach to early diagnosis of PC. This diagnostic test is more specific than measurement of total PSA and gives less false-negative results. A. Reissigl et al. performed a prospective study involving both PSA measurement and calculation of free/total PSA ratio using deep-frozen specimens. The analysis showed that if the ratio value  $\leq 18\%$  was taken as an indication to biopsy, 48.3 negative biopsies could be excluded, the criterion  $\leq 20\%$  reduced the number of biopsies by 36.7%, undetected PC being 10%. Thus, the use of the free/total PSA ratio reduces the number of unnecessary biopsies in PC screening without leaving many cancers undetected [61]. C. Bangma et al. [62] showed prescreening measurement of serum total PSA to be the most cost-effective PSA screening protocol. The free to total PSA ratio may be used to detect tumors if the marker lower level is less than 4 ng/ml, though the best cut-off value is not yet known.

It should be noted in conclusion that PSA is the most widely used PC marker. In spite of many unclear points requiring further study PSA contributes greatly to diagnosis and especially to monitoring of PC. PC screening based on PSA measurement is a most disputable issue and the published recommendations are often controversial [27]. In 1994 a meeting of European and US experts was held to discuss current state of PC early diagnosis and screening. The participants failed to come to a common conclusion on whether available epidemiological findings might be a basis for large-scale randomized study in PC screening. There was no common opinion on methods for PC early diagnosis to be recommended for the use at population level either [47]. Nevertheless most investigators believe that PC incidence may be reduced through early complex diagnosis involving rectal palpation, PSA measurement and TRUSI. The specialists hope that research in this field will be continued [63, 64].

чина находится в группе риска возникновения РПЖ. J. Oesterling и соавт. [51] вычислили, что 30% изменений в концентрации PSA можно отнести за счет объема железы и дополнительно 5% — за счет возраста.

Проблема, которая наиболее остро волнует специалистов, это взаимосвязь уровня PSA и стадии опухолевого роста, а также наличие корреляции между уровнем маркера в сыворотке крови и клинической стадией опухоли. Чтобы ответить на эти сложные вопросы, J. Myrtle и соавт. [55] проанализировали истории болезни 553 пациентов с диагнозом РПЖ различных стадий заболевания. Из них у 447 (81%) пациентов уровень PSA был повышен (набор Tandem-R PSA), и доля больных с повышен-

ным уровнем PSA в сыворотке крови нарастала в прогрессии по мере увеличения стадии заболевания (А — Д). Концентрация сывороточного PSA была увеличена у 63% пациентов на стадии А, у 71% — на стадии В, у 81% — на стадии С и у 88% — на стадии Д. Таким образом, концентрация сывороточного PSA увеличивается пропорционально стадии заболевания. Однако разброс показателей уровня маркера по стадиям слишком значительный, чтобы с уверенностью определить клиническую стадию, основываясь только на показателях концентрации PSA [56]. Е. Kleer и соавт. [57], анализируя истории болезни 945 мужчин, перенесших радикальную простатэктомию, подтвердили перекрест показателей PSA по морфологическим стадиям. Тем не менее 70% из числа пациентов с дооперационным уровнем PSA меньше 2 нг/мл имели локальные опухоли и 82% больных с уровнем PSA более 50 нг/мл имели прорастание опухоли капсулы предстательной железы или поражение тазовых лимфоузлов. А. Partin и соавт. [58] проанализировали истории болезни 703 мужчин, перенесших радикальную простатэктомию, и разработали таблицы вероятного предсказания морфологической стадии. Исходя из результатов данной работы, сочетание 3 предоперационных переменных (клиническая стадия, градация Глиссона, уровень PSA) оказалось более точным для предсказания окончательной морфологической стадии, чем использование каждой из них в отдельности. Учитывая, что уровень PSA может быть хорошим предсказателем морфологической стадии с условием использования 3 переменных, D. Bluestein и соавт. [59] задали очень простой вопрос: может ли концентрация PSA достоверно предсказать состояние тазовых лимфоузлов, чтобы исключить двустороннюю лимфаденэктомию у отдельных больных? Чтобы ответить на данный вопрос было проанализировано 1632 истории болезни больных, перенесших двустороннюю тазовую лимфаденэктомию параллельно с радикальной простатэктомией или без нее. Было обнаружено, что уровень сывороточного PSA наилучшим образом предсказывает метастазы в тазовые лимфоузлы ( $p < 0,0001$ ). Однако роль маркера может быть увеличена, принимая во внимание данные градации Глиссона и местноклиническую стадию. Разработанная статистическая модель с использованием всех 3 переменных дает возможность специалисту оценить на индивидуальной основе состояние тазовых лимфоузлов [60].

В последние годы большой интерес представляет проблема определения отдельных форм PSA, так как этот маркер существует как в свободной, так и в связанной форме. Было показано, что у больных с ДГП в сыворотке крови присутствует больше свободного PSA по отношению к общему PSA (общий PSA = свободный PSA + связанный PSA). У больных РПЖ данный маркер в большем количестве присутствует в связанной форме. Такие отличия и явились причиной для разработки нового диагностического механизма ранней диагностики РПЖ: отношение свободного PSA к общему. Ценность данного диагностического теста заключается в совершенствовании специфичности метода определения уровня PSA, что привело к снижению ложноположи-

тельных результатов, а также явилось шагом вперед в вопросе ранней диагностики РПЖ. А. Reissigl и соавт. провели проспективное исследование, в котором в дополнение к измерению уровня PSA произвели измерение соотношения свободного PSA к общему, используя материалы глубокой заморозки. Анализ показал, что данное соотношение  $\leq 18\%$  можно использовать как критерий для взятия биопсии и при этом исключаются 48,3% отрицательных биопсий. Если соотношение  $\leq 20\%$ , это означает сокращение числа биопсий на 36,7%, потеря невыявленных РПЖ составляет 10%. Таким образом, авторы пришли к заключению, что измерение соотношений уровней свободного PSA к общему снижает число ненужных биопсий при скрининге РПЖ с использованием PSA, при этом не происходит пропуска значительного числа опухолей [61]. В своей работе С. Bangma и соавт. [62] показали, что наиболее эффективным с точки зрения стоимости протоколом для скрининга РПЖ является прескрининговое определение общего PSA в сыворотке крови. Соотношение свободного PSA к общему (F/T) может быть использовано для обнаружения опухолей, если уровень PSA был ниже 4 нг/мл, но наилучшее пороговое значение пока остается не определенным.

В заключение хотелось бы заметить, что из многочисленных маркеров, разработанных в последние годы, PSA нашел наиболее широкое применение в клинической практике. Несмотря на то что остаются некоторые вопросы, требующие дальнейшего детального изучения, PSA вносит большой вклад при диагностике и особенно мониторинге РПЖ. Проблема скрининга РПЖ с использованием простатического антигена является одной из наиболее спорных проблем, а существующие рекомендации специалистов носят порой противоречивый характер [27]. В 1994 г. состоялось совещание экспертов стран Европы и Северной Америки с целью обсуждения современного состояния проблемы ранней диагностики и скрининга РПЖ. Участники совещания не выработали единой точки зрения в отношении того, что имеющиеся эпидемиологические данные могут стать основанием для развертывания широкомасштабных рандомизированных исследований по скринингу РПЖ. Единого мнения не было сформулировано и в отношении приемлемых методов ранней диагностики РПЖ, которые могут быть рекомендованы на уровне популяции [47]. И все же надежды на снижение смертности от РПЖ возлагаются на раннюю комплексную диагностику: ректальную пальпацию, определение PSA и ТРУЗИ. Специалисты надеются, что исследования в этом направлении будут продолжаться [63, 64].

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Waterhor J. M., Buesher A. J. Prostate cancer screening (United States) //Cancer Causes Control. — 1995. — P. 267—274.
2. Cancer Incidence in Five Continents /Ed. D. M. Rarkin. — Lyon International Agency for Research on Cancer, 1992. — Vol. 6.
3. Boyle P., Maisonneuve P., Napalkov P. //Eur. Urol. — 1996. — Vol. 29 (Suppl. 2). — P. 3—9.

4. Finnish Cancer Registry-institute for Statistical and Epidemiological Cancer Research. Cancer incidence in Finland 1990, 1994.
5. Denis L. J. //Eur. J. Cancer. — 1991. — Vol. 27. — P. 333—341.
6. World Health Organization Data Mortality Bank. — Geneva, WHO, 1992.
7. Miller G. J. //International Prostate Cancer Update, 5-th. — Vail: Beaver Creek, 1995. — P. 2—7.
8. Haenszel W., Kurihara M. //J. natl. Cancer Inst. — 1968. — Vol. 40. — P. 43—68.
9. Breaslow H., Chan C. W., Dhoni G. et al. //Int. J. Cancer. — 1977. — Vol. 20. — P. 680—683.
10. Murphy G. P., Natarajan N. et al. //J. Urol. — Vol. 127. — P. 928—934.
11. Crawford E. D., Eisenberger M. A. et al. //New Engl. J. Med. — 1989. — Vol. 321. — P. 419—424.
12. Gibbons R. P. Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer. Long term surgical results and current morbidity. NCI Monograph 7. — 1988. — P. 123—126.
13. Littrup P. S. //Cancer. — 1994. — Vol. 74 (Suppl.). — P. 2016—2022.
14. Frohmuller H. //Acta Oncol. — 1991. — Vol. 30. — P. 289—290.
15. Gerber G. S., Chodak G. V. //J. natl. Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83. — P. 329—335.
16. Fernando Calais da Silva, Reis M. et al. //Congress of the European Association of Urology, 12-th: Abstracts. September 1—4. — Paris, 1996. — N 489. — P. 139.
17. Kojima M., Babaian R. //Cancer. — 1995. — Vol. 75, N 7. Suppl. — P. 1860—1868.
18. Woolf H. S. //J. Urol. — 1994. — Vol. 152. — P. 1685—1688.
19. Schwab L. //J. natl. Cancer Inst. — 1991. — Vol. 83. — P. 535—536.
20. Watanabe H., Saito M., Mishina T. et al. //J. Urol. — 1997. — Vol. 117. — P. 746—748.
21. Lee F., Gray J. M., McLeary et al. //Prostate. — 1985. — N 7. — P. 117—129.
22. Nesbit J. A., Drago J. R. et al. //Urology. — 1989. — Vol. 34. — P. 120—122.
23. Ragde H., Bagley C. M. et al. //J. Endourol. — 1989. — N 3. — P. 115—123.
24. Mettlin C., Lee F. et al. //Cancer. — 1991. — Vol. 67. — P. 2949—2958.
25. Mettlin C. //Cancer. — 1995. — Vol. 75, N 7. Suppl. — P. 1790—1794.
26. Budenholzer B. R. //J. Family Practice. — Vol. 41, N 3. P. 270—278.
27. Mandelson M., Wagner E. H., Thompson R. S. //Ann. Rev. Publ. Health. — 1995. — Vol. 16. — P. 283—306.
28. PSA screening: a public health dilemma (Review) //Ibid.
29. Catalona W. J., Smith D. S., Ratliff T. L. et al. //N. Engl. J. Med. — 1991. — Vol. 324. — P. 1156.
30. Braver M. K., Chetner M. P., Beatie J. et al. //J. Urol. — 1992. — Vol. 147. — P. 841.
31. Catalona W. J., Smith D. S., Ratliff T. L. et al. //J. A. M. A. — 1993. — Vol. 270. — P. 948.
32. Kabalin J. N., McNeal J. E. et al. //J. Urol. — 1989. — Vol. 141. — P. 1091.
33. Gibbons R. P. //Cancer. — 1995. — Vol. 75, N 7, Suppl. — P. 1900—1902.
34. Braver M. K., Chetner M. P., Beatie J. et al. //J. Urol. — 1992. — Vol. 147. — P. 841—845.
35. Epstein J. I., Walsh P. C. et al. //J. A. M. A. — 1994. — Vol. 271. — P. 368—374.
36. Terris M. K., McNeal J. E., Stam T. A. //J. Urol. — 1992. — Vol. 148. — P. 829—832.
37. Oesterling J. E., Suman V. J. et al. //Urol. Clin. North Am. — 1993. — Vol. 20. — P. 687.
38. Scaletsky R., Koch M. O., Eckstein C. W. et al. //J. Urol. — 1993. — Vol. 149. — P. 303F.
39. Brender C. B., Carmichael M. et al. //Ibid. — Vol. 140. — P. 378F.
40. Glenski W. J., Malek R. S., Myrtler J. F. et al. //Mayo Clin. Proc. — 1992. — Vol. 67. — P. 249.
41. Armitage T. G., Cooper E. H., Newling W. W. et al. //Br. J. Urol. — 1989. — Vol. 82. — P. 584.
42. Ercole C. J., Lange P. H., Mathisen M. et al. //J. Urol. — 1987. — Vol. 138. — P. 1181.
43. Hudson M. A., Bahnson R. R., Catalona W. J. //Ibid. — 1989. — Vol. 142. — P. 1011.
44. Lange P. H., Ercole C. J., Leichter D. J. et al. //Urology. — 1989. — Vol. 141. — P. 873.
45. Partin A. W., Carter H. B., Chan D. W. et al. //J. Urol. — 1990. — Vol. 143. — P. 747.
46. Benson M. C., Wang I. S., Pontuck K. A. et al. //Ibid. — 1992. — Vol. 147. — P. 815.
47. Kalish J., Cooner W. J. et al. //Urology. — 1994. — Vol. 43. — P. 601.
48. Oesterling J. E., Chute C. C. et al. //J. Urol. — 1993. — Vol. 193. — P. 412F.
49. Carter H. B., Pearson J. D., Wacvivew X. et al. //Ibid. — 1994. — Vol. 151. — P. 312A.
50. Stenman U. H., Leinonen J. et al. //Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — P. 222.
51. Oesterling J. E., Jacobsen S. J., Chute C. G. et al. //J. A. M. A. — 1993. — Vol. 270. — P. 860.
52. Dalkin B. L., Ahmann F., Sonthwick P. et al. //J. Urol. — 1993. — Vol. 149. — P. 413A.
53. Collins G. N., Lee R. J., McKelvie G. B. et al. //Br. J. Urol. — 1993. — Vol. 71. — P. 445.
54. Cooner W. H. Early diagnosis of prostate cancer /Eds P. C. Walsh, A. B. Retik, T. A. Stamey. — Philadelphia, 1993. — P. 1—10.
55. Myrtle J. F., Kimley P. G., Ivor L. P. et al. //Advances in cancer diagnosis. — San Diego Hybritech Inc, 1986. — N 1. — P. 1—6.
56. Oesterling J. E. //J. Urol. — 1991. — Vol. 145. — P. 907.
57. Kleer E., Larsen-Keller J. J., Zinke H. //Urology. — 1993. — Vol. 40. — P. 207.
58. Partin A. W., Yoo J., Carter H. B. et al. //J. Urol. — 1993. — Vol. 150. — P. 110.
59. Bluestein D. L., Bostwick D. C., Bergstrahl E. J. et al. //Ibid. — 1994. — Vol. 151. — P. 1315.
60. Oesterling J. E. //Nat. Conf. Prostate Cancer. Philadelphia, Sep. 29 — Oct. 1, 1994. //Cancer. — 1996. — Vol. 75, N 7, Suppl. — P. 1795—1804.
61. Reissigl A., Klocker H. et al. //Congress of the European Association of Urology, 12-th: Abstracts. — Paris, 1996.
62. Bangma C. H., Kranse R., Blijenberg B. G. et al. //Urology. — 1995. — Vol. 46, 6. — P. 779—784.
63. Resnick M. //J. Med. — 1993. — Vol. 60, N 5. — P. 412—416.
64. Humphrey L. //Sem. Surg. Oncol. — 1989. — N 5. — P. 205—210.