



# Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы



© [Пушкарь Дмитрий Юрьевич](#), д.м.н., профессор, зав.каф.урологии МГМСУ, 2003 г.  
© Электронная версия UroWeb.ru, 2006 г.

Содержание



## [ПРЕДИСЛОВИЕ](#)

## [Глава I. ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПСА](#)

- [1. ВВЕДЕНИЕ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ](#)
- [2. ЗНАЧИМОСТЬ ПСА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРОСТАТЫ](#)
- [3. ФОРМЫ ПСА](#)
- [4. МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ПСА](#)
  - [4.1. Метод полуколичественного определения уровня ПСА](#)
  - [4.2. Метод количественного определения уровня ПСА](#)
- [5. ОЦЕНКА УРОВНЯ ПСА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ](#)
  - [5.1. Значение нормы общего ПСА с учетом возраста](#)
  - [5.2. Значение показателя плотности ПСА \(ПСА D\)](#)
  - [5.3. Значение определения скорости прироста ПСА \(ПСА V\)](#)
  - [5.4. Соотношение уровней свободного и общего ПСА \(f/t ПСА\)](#)
- [6. КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ ПСА С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ И СТЕПЕНЬЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА](#)
- [7. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ПСА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РПЖ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ, А ТАКЖЕ ВО ВРЕМЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РПЖ](#)
- [8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ](#)

## [Глава II. БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ](#)

- [1. ВВЕДЕНИЕ: ИСТОРИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВИДЫ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ](#)
- [2. ПОДГОТОВКА К БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ](#)
- [3. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ](#)
- [4. МЕТОДИКИ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ](#)
  - [4.1. Расширенная методика биопсии простаты: опыт клиники урологии МГМСУ](#)  
[Клинические примеры](#)
- [5. БИОПСИЯ ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ](#)
- [6. ПОВТОРНАЯ БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ](#)
  - [6.1. Повторная биопсия простаты у пациентов с ПИН высокой степени](#)

#### Клинический пример

6.2. Повторная биопсия простаты у пациентов с изолированным повышением ПСА или при сочетании увеличения ПСА с suspiciousными результатами пальцевого ректального исследования

7. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ НАХОДОК ПРИ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

8. РАЗМЕЩЕНИЕ И ФИКСАЦИЯ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

9. ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

## ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Приложение 2

## ЛИТЕРАТУРА

### Интернет-ссылки

## **ПРЕДИСЛОВИЕ**

Проблема рака предстательной железы приобрела на сегодняшний день особую актуальность вследствие неуклонного роста заболеваемости и смертности.

Внедрение простат-специфического антигена (ПСА) позволило выявлять данное заболевание на ранних стадиях, когда возможно избавление больного от опухоли путем радикальной операции. В то же время сейчас продолжается поиск еще более специфичных маркеров рака простаты.

Подозрение на рак предстательной железы (повышение ПСА, наличие плотных участков в ткани простаты при ректальном осмотре, обнаружение гипоэхогенных зон при ультразвуковом исследовании или их сочетание) является показанием к выполнению одного из завершающих этапов диагностики - трансректальной биопсии простаты.

Знание и соблюдение современных принципов скрининга и диагностики рака простаты способствует своевременному его выявлению и адекватному лечению.

В представленной работе, на основании данных клиники урологии МГМСУ и анализа мирового опыта, рассматриваются вопросы интерпретации результатов определения уровня простат-специфического антигена крови, а также показания, техника выполнения, виды анестезии и целый ряд других аспектов, связанных с выполнением трансректальной биопсии предстательной железы.

Авторы будут благодарны за Ваши комментарии и замечания по изложенным в данной работе вопросам и готовы к обмену опытом.

## **1. ВВЕДЕНИЕ: АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. За период с конца 1970-х до начала 1990-х годов частота раковых заболеваний предстательной железы почти удвоилась [4]. Согласно последним данным, в 2000 г. в США зарегистрировано 180 400 новых случаев заболевания раком простаты и 31 900 больных скончались от этого заболевания, в Европе — 200 000 и 40 000 соответственно. В структуре онкологических

заболеваний в ряде стран РПЖ выходит на 2—3-е место после рака легкого и желудка, а в США и Швеции — на 1-е место. Вместе с тем среди причин смерти мужчин от злокачественных новообразований РПЖ в настоящее время занимает 2-е место после рака легкого. Летальность на первом году жизни после установления диагноза составляет около 30%, что свидетельствует о крайне низкой выявляемости заболевания в начальных его стадиях.

По величине прироста в России (темп прироста -31,4%) РПЖ занимает 2-е место после меланомы кожи (35,0%) и значительно превосходит злокачественные заболевания легких (5,0%) и желудка (10,2%) [7]. Внимание исследователей к проблеме рака предстательной железы связано не только с увеличением общего количества больных, но и с ростом смертности от этого заболевания. При анализе заболеваемости раком предстательной железы в России выясняется, что почти у 70% больных он впервые выявляется в 3—4-й стадии. Из этого становится совершенно очевидным факт, что заболеваемость РПЖ в нашей стране намного выше за счет невыявленного локализованного рака [13].

Столь широкое распространение рака предстательной железы ставит его в ряд наиболее важных социальных проблем современности. Болезнь практически не возникает раньше 40 лет и становится все более частым явлением с каждым последующим десятилетием жизни. Существует настоятельная необходимость в разработке методов, которые могли бы обеспечить раннее выявление заболевания и значительно повысить эффективность лечения. Несмотря на многие усилия, ожидать полного предотвращения развития рака или радикальных шагов в борьбе с болезнью на распространенных стадиях по крайней мере в ближайшем будущем, к сожалению, не приходится. На данный момент способов полного излечения распространенного рака простаты нет. Ряд исследований показали, что, несмотря на успехи фармакологии в разработке антиандрогенных препаратов, за последние 50 лет применения гормональной терапии не было отмечено выраженного снижения смертности от рака простаты. Надежды сократить число смертей от рака простаты основаны на двух тактиках — ранней диагностике и эффективном лечении болезни в ее начальной стадии [106].

Сегодня РПЖ является предметом тщательного изучения: ведутся работы по уточнению его этиологии, механизмов развития и диагностики. Активно осуществляется поиск методов раннего обнаружения и определения стадии заболевания с помощью молекулярных, радиографических и клинических методов исследования. Многими исследованиями подтверждено, что выявляемость этого заболевания в начальной стадии значительно улучшается при использовании программ ранней диагностики, включающих в себя пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование простаты (ТРУЗИ) и определение уровня простат-специфического антигена (ПСА) [3, 27, 28, 31, 36, 63, 69, 81, 104, 158,346].

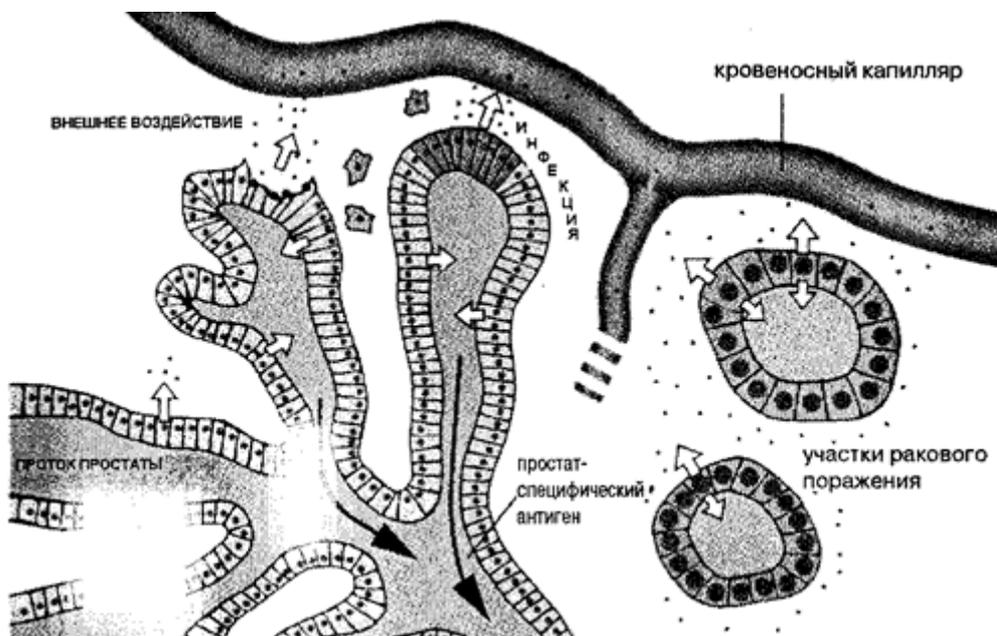
## **2. ЗНАЧИМОСТЬ ПСА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ПРОСТАТЫ**

На данный момент наиболее ценным опухолевым маркером, исследование которого в сыворотке крови необходимо для диагностики и наблюдения за течением гиперплазии и рака предстательной железы является простат-специфический антиген. Впервые простат-специфический антиген был выделен Naga из семенной жидкости в 1979 г. Тогда же М.С.Wang [470] установил его наличие в ткани предстательной железы. Начиная с 1987 г. ПСА широко используется в диагностике рака простаты, установлении стадии процесса, оценке эффективности лечения [72, 76]. Параметры, оцениваемые этим тестом, показывают чувствительность до 70% и положительную прогностическую ценность от 26 до 52% [35]. Ценность этого метода заключается в его простоте, объективности,

воспроизводимости, малой инвазивности и низкой стоимости по сравнению с ультразвуковым исследованием. Определение ПСА увеличило частоту выявления рака простаты на ранних стадиях, при которых возможно радикальное излечение [90, 91, 111, 130].

В конце 1980-х годов отмечался некоторый скачок в росте заболеваемости раком предстательной железы. По мнению многих специалистов, это было связано, прежде всего, с широким внедрением в повседневную практику определения простат-специфического антигена, что привело к выявлению большого количества больных с бессимптомными формами рака [186, 187, 195]. В течение 2—3 лет активного скрининга за рубежом практически все латентные случаи РПЖ были выявлены, вследствие чего в последующем заболеваемость снизилась до обычных показателей.

Простат-специфический антиген представляет собой гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием простаты и обеспечивающий разжижение эякулята. Основное количество белка по протокам ацинусов попадает в задний отдел уретры. По данным литературы, концентрация ПСА в эякуляте равна примерно 1 млн мкг/мл, тогда как в сыворотке крови в отсутствии заболеваний предстательной железы — не более 4 нг/мл. Известно, что причиной повышения уровня ПСА при наличии инфекции или воспаления является увеличение проницаемости и разрушение барьеров, а не повышение продукции ПСА эпителиальными клетками. W.J.Ellis с соавт. [160] сформулировали гипотезу, согласно которой повышение уровня ПСА в крови при простатите вызвано повреждением одного или более барьеров в ткани железы: простатических эпителиальных клеток, их базальной мембраны, стромы, базальной мембраны и эндотелия кровеносных капилляров. Следствием этих процессов является повышенная сосудистая проницаемость и, в некоторых случаях, разрушение эпителия. При раке простаты повреждение базальных клеток сопровождается разрушением базальной мембраны. На [рисунке 1](#) показаны варианты циркуляции ПСА в организме.



**Рис. 1. Варианты циркуляции ПСА в организме человека**

Другим механизмом, приводящим к повышенной экспрессии ПСА в кровотоке, является механическое давление гиперплазированной ткани на неизмененную ткань предстательной железы, что может проявляться при сочетании РПЖ, доброкачественной

гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и хронического простатита в различных комбинациях. Необходимо также учитывать такой фактор, как различную степень проницаемости гистогематического барьера, индивидуальную для каждого организма [17]. Таким образом, сочетание различных комбинаций вышеуказанных факторов может приводить к значительным трудностям в интерпретации значений ПСА.

Поскольку ПСА является белком, вырабатываемым в нормальной предстательной железе, он не является специфичным по отношению к заболеванию. Иными словами, повышение уровня ПСА может быть обусловлено целым рядом причин, среди которых наиболее значимыми являются:

- *рак простаты;*
- *доброкачественная гиперплазия простаты;*
- *наличие воспаления или инфекции в простате;*
- *ишемия или инфаркт простаты.*

Таким образом, повышение уровня простат-специфического антигена в крови не всегда свидетельствует о наличии злокачественного процесса.

Нормальным считается содержание общего ПСА менее 4 нг/мл, повышение уровня ПСА более 4 нг/л уже является показанием для проведения детального обследования с целью исключения рака простаты даже при нормальных данных ПРИ. При высоком уровне общего ПСА в обязательном порядке должна проводиться биопсия предстательной железы.

В определенных случаях изолированный показатель общего ПСА меньше коррелирует с размером опухоли и больше с наличием метастазов [188]. Так при величине ПСА более 100 нг/мл метастатический рак предстательной железы выявляется в 100% случаев, а при ПСА < 10 вероятность наличия метастазов низка, особенно если это не низкодифференцированный рак. Значимость ПСА теряется при наличии низкодифференцированного рака простаты.

Вообще тест ПСА становится высокочувствительным только при значениях более 20 нг/мл. Для проведения радикального лечения рака простаты необходимо выявление этого заболевания на ранних стадиях, а подавляющее большинство случаев локализованного рака приходится на так называемую «серую зону», когда значения ПСА находятся в промежутке 4-10 нг/мл. С целью повышения диагностической ценности теста ПСА, особенно в ходе диагностического поиска ранних стадий опухоли, используется следующий ряд индексов: отношение свободный/общий ПСА (f/t ПСА), отношение ПСА к объему предстательной железы — плотность ПСА (ПСА D), скорость увеличения ПСА (ПСА V) и некоторые другие параметры.

### **3. ФОРМЫ ПСА**

Клиническая ценность ПСА значительно возрастает при определении различных его форм, соотношение которых соответствует виду патологического процесса, протекающего в предстательной железе. В 1996 году на очередном съезде американской урологической ассоциации был сделан вывод о необходимости измерения фракций ПСА с целью дифференциальной диагностики рака и гиперплазии простаты.

В сыворотке крови ПСА находится в двух формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Содержание свободной формы составляет около 20% от общего количества ПСА. Большая часть простат-специфического антигена, доступная для

лабораторного определения, находится в комплексе с антихимотрипсином (АХТ) [169]. Незначительная часть ПСА, связанная с альфа2-макроглобулином, недоступна для определения обычными иммунными методами, так как молекула ПСА находится внутри комплекса. Для исследования концентрации этой фракции требуются специальные, более сложные методы лабораторной диагностики.

Поэтому, говоря об определении простат-специфического антигена, мы имеем в виду определение двух его форм: свободного ПСА и связанного с АХТ. Под понятием «общий ПСА» подразумевается сумма концентраций свободного ПСА и ПСА, связанного с АХТ.

Уровень свободного ПСА меняется в зависимости как от индивидуальных особенностей организма, так и от вида заболевания предстательной железы [146]. В частности, при наличии рака простаты в клетках раковой опухоли не только повышается продукция ПСА, но и значительно возрастает синтез агантихимотрипсина. В результате, увеличивается количество связанной и снижается содержание свободной фракции ПСА при увеличении общей концентрации этого антигена. Это не относится к раковым клеткам низкой дифференцировки, которые потеряли способность продуцировать ПСА, поэтому уровень ПСА в крови этих больных может находиться в пределах нормальных величин. Показано, что содержание свободной фракции ПСА в сыворотке крови при раке простаты значительно ниже по сравнению с концентрацией свободного ПСА при доброкачественном процессе ( $p < 0,0001$ ). Именно на этой особенности основан принцип дифференциальной диагностики рака и гиперплазии простаты с использованием показателя ПСА.

#### **4.1. Метод полуколичественного определения уровня ПСА**

Количественное определение уровня ПСА сыворотки крови является дорогостоящей методикой, требующей специального оборудования, в связи с чем был разработан полуколичественный тест экспресс-диагностики ПСА, который идеально подходит для скрининга мужчин старше 50 лет и является первым этапом дифференциальной диагностики рака простаты и ДГПЖ. В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета с этой целью используется набор «Рапи Тест ПСА Семи-Квант» производства швейцарской компании «Морвелл Диагностика». Данный тест используется как скрининг в рамках программы по раннему выявлению рака предстательной железы.

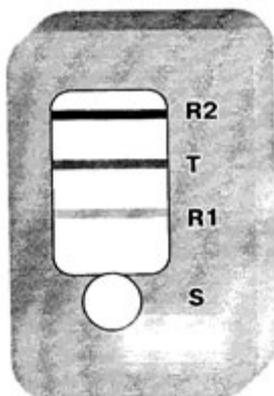
«Рапи Тест ПСА Семи-Квант» состоит из хроматографического абсорбента и комбинации моноклональных антител. Тест позволяет сравнить концентрацию антигенов в организме человека с контрольными линиями, калиброванными на концентрации 4 нг/мл и 10 нг/мл.

Для проведения теста необходимо 5 капель плазмы или сыворотки крови пациента, получаемой при центрифугировании цельной крови в течение 5 мин на скорости 2000 об/мин.

#### **Процедура тестирования**

1. Довести до комнатной температуры тест-устройство в упаковке и пробы сыворотки.
2. Открыть пакетик и вынуть тест-устройство.
3. Держа пипетку вертикально, нанести 5 капель пробы в углубление на тест-устройстве, обозначенное буквой S (см. рис. 2).
4. При проведении теста взятая проба поступает на мембрану. Антигены, присутствующие в сыворотке крови, соединяются с антителами и красителем, образуя комплекс. Затем происходит связывание этого комплекса с антителами к простат-специфическому антигену,

которые фиксируются в зоне теста. Результаты можно считывать в интервале от 10 до 20 мин после выполнения пробы при дневном или хорошем искусственном освещении.



**Рис. 2. Тест-устройство для «Рапи Тест ПСА Семи-Квант».**

### **Трактовка результатов теста**

В окошечке результата имеются три линии — две контрольные линии и одна линия результата. Контрольные линии имеют обозначения R1 (4 нг/мл) и R2 (10 нг/мл). Линия, расположенная между R1 и R2 и обозначенная T, является линией результата. Сравнение интенсивности окраски линии теста и контрольных линий дает полуколичественную характеристику концентрации ПСА.

- При отрицательном результате теста линия результата (T) бледнее, чем линии R1 и R2 (т.е. концентрация ПСА ниже 4 нг/мл).
- При слабо выраженном положительном результате линия результата (T) более четкая, чем линия R1, но бледнее, чем линия R2 (т.е. концентрация ПСА находится между 4 и 10 нг/мл).
- При ярко выраженном положительном результате линия результата (T) более четкая, чем линии R1 и R2 (т.е. концентрация ПСА более 10 нг/мл).

В результате сравнения «Рапи Теста ПСА Семи-Квант» со стандартным количественным методом определения уровня ПСА сыворотки крови ELISA данный тест продемонстрировал 100% относительную чувствительность и 98,5% относительную специфичность.

В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета проведена работа по оценке эффективности применения «Рапи Теста ПСА Семи-Квант» в программе ранней диагностики рака предстательной железы.

За период с 1999 по 2001 г. нами было обследовано 244 случайно отобранных мужчин старше 50 лет с жалобами на расстройства акта мочеиспускания или без таковых. При этом по результатам тестирования выявлено: ПСА <4 нг/мл - у 182 (74,6%) обследуемых, ПСА >4 нг/мл - у 62 (25,4%). Среди последних слабо выраженный положительный результат (ПСА в пределах «серой» шкалы) обнаружен у 49 пациентов, ярко выраженный положительный результат (ПСА >10 нг/мл) - у 15 пациентов. Все обследуемые с ПСА >4 нг/мл отнесены к группе риска по раку простаты. В дальнейшем этим пациентам уровень ПСА был определен количественным (радиоиммунным) методом. Сравнительные данные приведены в [таблице 1](#).

### **Таблица 1**

## Сравнительная характеристика полуколичественного и количественного методов определения уровня ПСА

	ПСА <4 нг/мл	ПСА 4-10 нг/мл	ПСА > 10 нг/мл
Полуколичественный метод (n=246)	182	49	15
Количественный метод (n=64)	3	45	14

Была выявлена высокая чувствительность и специфичность полуколичественного метода. Только у 4-х пациентов с уровнем ПСА в пределах «серой» шкалы по данным «Рапи Теста ПСА Семи-Квант» значение ПСА оказалось ниже 4 нг/мл и у одного <10 нг/мл, при предварительном результате >10 нг/мл. В дальнейшем этим пациентам продолжено урологическое обследование.

Следует отметить, что использование «Рапи Теста ПСА Семи-Квант» при скрининге мужчин старше 50 лет позволяет выявить пациентов, которых можно отнести к «группе риска» по вероятности развития рака простаты. Всем этим пациентам показано определение уровня ПСА количественным методом в специальной лаборатории. Результаты количественного анализа будут необходимы в дальнейшем для оценки эффективности лечения.

Таким образом, «Рапи Тест ПСА Семи-Квант» имеет ряд неоспоримых достоинств:

- для него не требуется дорогостоящей аппаратуры и расходных материалов;
- метод обеспечивает быстрое получение ответа при достоверности исследования, сравнимой со стандартными методиками;
- доступен для любого звена здравоохранения;
- прост в исполнении.

### 4.2. Метод количественного определения уровня ПСА

Определение уровня общего и свободного ПСА сыворотки крови проводится в специализированной лаборатории с помощью наборов реактивов, предназначенных для радиоиммунного или иммуноферментного анализа. Наибольшее распространение в настоящее время получил метод радиоиммунного анализа.

Принцип метода основан на «сэндвич»-технологии с применением моноклональных антител к стерическим детерминантам ПСА.

Характеристики радиоиммунного анализа, определяющие его информативность и качество, включают:

- а) чувствительность — способность обнаружения наименьших концентраций антигена из практически встречающихся;
- б) специфичность — способность определять только одну, строго определенную субстанцию;
- в) точность — воспроизводимость получаемых результатов;
- г) надежность — способность определять истинное количество вещества.

В настоящее время разработаны специальные коммерческие наборы, укомплектованные всеми необходимыми реактивами для анализа, что в значительной степени упрощает процедуру исследования. В ряде сообщений показано, что различные виды диагностических наборов определяют различное количество общего и свободного ПСА в одном и том же образце. Поэтому показатели, полученные в результате разных определений, не являются взаимозаменяемыми и совсем не обязательно, что рекомендуемые значения нормы должны быть одинаковыми при различных методах исследования.

В нашей стране наибольшее распространение получили наборы, разработанные французской фирмой «CIS bio international», некоторые технические характеристики которых представлены в [таблице 2](#).

**Таблица 2**

**Технические характеристики набора для определения ПСА радиоиммунным методом**

<b>CIS bio international</b>	<b>Общий ПСА</b>	<b>Свободный ПСА</b>
Диапазон	0-100 нг/мл	0—20 нг/мл
Чувствительность метода	0,03 нг/мл	0,02 нг/мл
Объем материала для исследования	50 мкл	100 мкл
Количество тестов в наборе	100 шт.	50 шт.
Условия инкубации	2ч	18ч

Радиометрию проб производят с помощью гамма-счетчика. В настоящее время выпускаются гамма-счетчики, снабженные микро-ЭВМ с заданными программами построения стандартной кривой и расчета концентрации исследуемых веществ.

Постановку метода осуществляют в строгом соответствии с инструкцией, прилагаемой к каждому набору.

## **5. ОЦЕНКА УРОВНЯ ПСА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ**

Большое значение имеет правильная интерпретация полученных значений общего ПСА, от чего зависит дальнейшая тактика исследований. При интерпретации полученных результатов необходимо осторожно подходить к оценке нормы данного теста. До сих пор не существует единого мнения о верхней границе нормы ПСА. Появление ПСА позволило точнее предсказывать рак простаты, хотя установление порога нормы ПСА в 4 нг/мл упускает около трети опухолей [124, 125,348,405,418].

В проведенных ранее скрининговых программах, как правило, уровень пограничного значения ПСА принимался равным 4 нг/мл, основываясь на том, что только у 0,5% мужчин с уровнем ПСА<4 нг/мл может быть подтвержден диагноз рака. Так как эта цифра незначительна, то считалось экономически нецелесообразным проводить таким пациентам УЗИ и биопсию простаты. При этом учитывалось, что условия скрининга предполагали повторное обследование таких мужчин через год.

С другой стороны, хотя уровень ПСА>4 нг/мл часто используется как показание к биопсии предстательной железы, скрининговые исследования продемонстрировали, что

снижение порогового уровня ПСА значительно увеличивает количество выявленных случаев рака простаты. Снижение пограничного уровня ПСА, однако, сочетается со значительным увеличением числа негативных биопсий [71].

Прогностическая ценность ПСА может быть улучшена при использовании другого порога нормы [205]. Используя различные пороговые величины, в серии из 1002 мужчин 45—80 лет F.Labrie с соавт. [256] предложили оптимальный порог в 3,0 нг/мл. Чувствительность и специфичность показателей ПСА при этом пороге была 81 и 85% соответственно. В другом исследовании P.Lodding с соавт. [275] показали, что выявляемость рака увеличивается на 30% при уменьшении порога с 4 до 3 нг/мл и пришли к выводу, что большинство из этих опухолей были клинически значимыми. В настоящее время порог в 3,0 нг/мл, как показание к биопсии простаты, используется в большинстве центров ERSPC (Европейское научное общество по изучению рака простаты). Если подтвердится эффективность указанного изменения, это будет гигантским шагом по направлению к лучшему пониманию использования ПСА, как скринингового теста.

В клинике урологии Московского государственного медико-стоматологического университета проведена работа, в которой изучалось влияние снижения пороговых значений нормы ПСА на выявляемость рака предстательной железы. В исследовании участвовала группа случайно отобранных мужчин, не предъявлявших урологических жалоб или имевших минимальную симптоматику, в возрасте от 50 до 76 лет, которые были разделены на две подгруппы. Всем исследуемым определялся уровень общего ПСА радиоиммунным методом. У первой группы пороговое значение показателя ПСА равнялось 4 нг/мл, у второй — 3 нг/мл. При превышении пороговых значений выполнялись пальцевое ректальное исследование с последующей трансректальной мультифокальной биопсией простаты по принятой в клинике методике. По результатам исследования был сделан вывод, что уменьшение порогового значения «нормы» ПСА с 4 до 3 нг/мл привело к увеличению выявляемости рака предстательной железы на 24%. При этом все опухоли, выявленные в данном исследовании, оказались клинически значимыми.

Не следует забывать, что на показатель ПСА оказывают влияние состояние предстательной железы (воспаление, ишемия, инфаркт), а также физическое воздействие на железу накануне взятия анализа (массаж, термо- или физиотерапия, ТРУЗИ, биопсия простаты, катетеризация или бужирование уретры, эякуляция накануне исследования) [116, 147, 207, 288]. Кроме этого, уровень ПСА может снижаться под воздействием некоторых препаратов, в первую очередь это касается финастерида (проскар). По результатам многочисленных исследований, при приеме финастерида происходит снижение уровня ПСА на 50%. Эти моменты необходимо учитывать при оценке значения показателя ПСА.

### **5.1. Значение нормы общего ПСА с учетом возраста**

После проведения ряда исследований показано, что учет нормы ПСА в зависимости от возраста приводит к увеличению числа выявляемых случаев рака простаты у молодых мужчин (ранняя диагностика заболевания у которых наиболее желательна) и минимизирует количество обнаруживаемых у пожилых пациентов клинически малозначимых опухолей, когда преимущества проводимого лечения кажутся весьма сомнительными [86].

Известно, что с возрастом у мужчин с нормальной функцией яичек происходит увеличение размеров простаты (в пределах от 0,4 до 1,2 г/год). В связи с этим логично

предположить, что уровень ПСА также увеличивается с возрастом [99, 107,113, 125, 171, 172, 330, 375].

На основании анализа результатов обследования большого числа пациентов различных возрастных групп J.E.Oesterling [327] составлена таблица зависимости уровня ПСА от возраста (табл. 3). Авторы считают такой подход более точным, чем использование определенного порога уровня ПСА, так как показатели ПСА у молодых пациентов ниже, а у пожилых — выше. Подозрение на наличие рака простаты должно возникать, если уровень ПСА выше нормальных величин с учетом возраста пациента. Использование данных ПСА с учетом возраста пациентов способствует увеличению чувствительности и специфичности теста, а также помогает избежать «ненужных» биопсий.

**Таблица 3**

**Значение нормы общего ПСА с учетом возраста**

Возраст (годы)	Среднее значение (нг/мл)	Средний предел (нг/мл)	Рекомендуемый предел (нг/мл)
40-49	0,7	0,5-1,1	0-2,5
50-59	1,0	0,6-1,4	0-3,5
60-69	1,4	0,9-3,0	0-4,5
70-79	2,0	0,9-3,2	0-6,5

Однако эта концепция в последнее время подвергается критике из-за опасения, что использование более высоких пороговых значений ПСА для пожилых людей с непальпируемым раком простаты может отодвинуть выявление рака простаты на более позднее время и, тем самым, ухудшить прогноз болезни. Необходимы дальнейшие исследования, но важно отметить, что в большинстве лабораторий пороговые значения ПСА для молодых мужчин значительно ниже общепринятых.

**5.2. Значение показателя плотности ПСА (ПСА D)**

С возрастом отмечается закономерное повышение уровня ПСА, что объясняется увеличением объема предстательной железы за счет доброкачественной гиперплазии простаты. Поэтому на значение ПСА оказывает влияние не только возраст, точнее сказать не столько возраст, сколько объем предстательной железы [49]. Учитывать влияние увеличенного объема предстательной железы на показатель ПСА необходимо и из-за того, что рак предстательной железы почти в половине случаев встречается совместно с доброкачественной гиперплазией. Для этой цели используется индекс ПСА D, который вычисляют по формуле:

$$\text{ПСА D} = \frac{\text{ПСА (нг/мл)}}{\text{Объем простаты (см}^3\text{)}}$$

Этот показатель увеличивает специфичность показателя общего ПСА сыворотки крови [18, 222]. При уровне ПСА в пределах от 4 до 10 нг/мл у многих пациентов не выявляется РПЖ. У пациентов с повышенным уровнем ПСА в крови, у которых не обнаружен РПЖ, более вероятно наличие простаты больших размеров, и повышение ПСА обусловлено

ДГПЖ. Объем предстательной железы определяется при трансректальном ультразвуковом исследовании. При этом значение индекса ПСА D не должно превышать 0,15 нг/мл/см<sup>3</sup>. Большее значение ПСА D является одним из показаний к выполнению биопсии предстательной железы [47, 48]. Если результат первичной биопсии оказывается негативным, увеличение показателя ПСА D со временем требует проведения повторной биопсии. Хотя по данным мировой литературы все еще нет полного согласия в точности показателя ПСА D, многие урологи руководствуются им для определения необходимости биопсии простаты [75, 356]. Использование этого показателя в общей практике ограничивается необходимостью трансректального измерения объема простаты.

В то же время повышение уровня ПСА определяется не только объемом железы, но и сопутствующими патологическими изменениями в простате, а измерение объема железы зависит от методики исследования и опыта специалиста. По справедливому замечанию A.W.Paitin [345], необходимы дополнительные исследования клинического значения расчета ПСА D в дифференциальной диагностике рака простаты.

### **5.3. Значение определения скорости прироста ПСА (ПСА V)**

Оценка скорости изменения ПСА со временем (ПСА V) является ценным методом определения риска появления рака простаты [231]. Этот тест высокоспецифичен и основан на длительном измерении уровня ПСА [70, 427]. Лишь у 5% пациентов, у которых нет рака простаты, определяется такой же показатель ПСА V, как и при РПЖ. Для получения максимальной пользы от параметра ПСА V должны быть оценены последние три показателя за 2-летний период или, по крайней мере, данные с интервалом 12-18 мес. **Показатель ПСА V  $\geq 0,75$  нг/мл/год очень характерен для рака простаты.** Прогностическая ценность ПСА V меняется в зависимости от возраста и начального уровня ПСА. Порог, равный 0,75 нг/мл/год, применим для молодых мужчин (<70 лет), которые начали измерение ПСА с уровня менее 4 нг/мл. Для мужчин старше 70 лет прирост 0,75 нг/мл/год оказался менее чувствителен. Для мужчин, у которых наблюдение за уровнем ПСА началось с уровня >4 нг/мл, для достижения максимальной чувствительности и специфичности был предложен нижний порог ПСА V >0,4 нг/мл/год. Ограничения в использовании показателя ПСА V обусловлены трудностями в подсчетах, зависимостью от различных методов определения ПСА и вариабельностью прогностической ценности, обусловленной возрастом пациента и изначальным уровнем ПСА.

### **5.4. Соотношение уровней свободного и общего ПСА (f/t ПСА)**

Наибольшие трудности возникают при интерпретации значений общего ПСА в диапазоне от верхней границы нормы до 10—20 нг/мл. Вероятность того, что у пациента имеется рак простаты, повышается в зависимости от степени увеличения этого показателя. При уровне ПСА от 4 до 10 нг/мл вероятность обнаружения рака составляет от 25 до 35% [359]. Таким образом, около 65-75% пациентов с повышенным уровнем ПСА имеют ложноположительный результат этого теста. Количество ложноотрицательных результатов также велико. Вероятность рака при уровне ПСА более 10 нг/мл возрастает до 42-64%.

Основным для клинициста является осознание возможности выявления с помощью измерения ПСА субклинических форм рака простаты без признаков экстракапсулярной инвазии (стадии T1 и T2), когда возможно выполнение радикальной простатэктомии с избавлением больного от злокачественного поражения. По данным J.Myrtle (1986), показатели общего ПСА в сыворотке больше 4 нг/мл наблюдались у 63% больных раком

простаты стадии T2. В то же время при экстракапсулярных поражениях (стадии T3 и T4) повышение уровня ПСА наблюдалось в 88% случаев. Поэтому в дополнение к оценке уровня общего ПСА сыворотки крови, определение различных форм ПСА несет полезную дополнительную информацию, особенно в случае повышения общего ПСА в пределах «серой шкалы», с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента. Уровень общего ПСА сыворотки крови определяется сложением показателей свободного ПСА и ПСА, связанного с белками плазмы. Соотношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА (f/t ПСА), выраженное в процентах, обозначается как процент свободного ПСА. Этот показатель вычисляют по формуле:

$$f/t \text{ ПСА} = \frac{\text{ПСА свободный}}{\text{ПСА общий}} \times 100\%$$

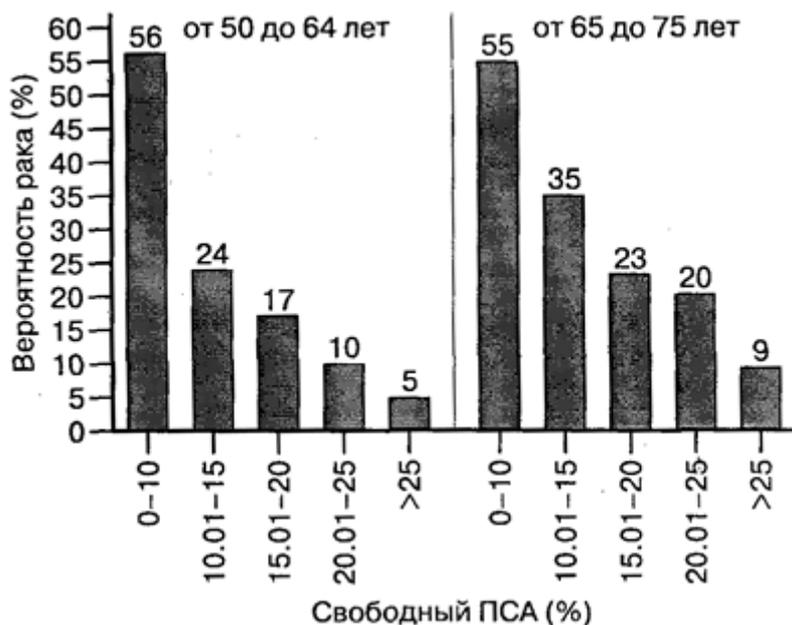
Для оценки каждого отдельно взятого показателя ПСА, находящегося в пределах 4—10 нг/мл, шанс обнаружения РПЖ может быть определен на основании подсчета процента свободного ПСА [77, 78, 134, 336, 341, 343, 373]. Например, хотя средняя вероятность обнаружения РПЖ по результатам биопсии при ПСА в пределах 4—10 нг/мл равняется 25—30%, при использовании процента свободного ПСА в отборе пациентов на биопсию простаты вероятность обнаружения РПЖ по результатам биопсии находится в пределах от 8 до 56% — в зависимости от соотношения f/t ПСА [21, 74, 80, 237, 302, 461]. Эта закономерность отражена в [таблице 4](#).

**Таблица 4**

**Вероятность выявления РПЖ на основании показателя f/t ПСА**

ПСА (нг/мл)	Вероятность РПЖ (%)	f/t ПСА (%)	Вероятность РПЖ (%)
0-2	1	0-10	56
2-4	15	10-15	28
4-10	25	15-20	20
>10	>50	20-25	16
		>25	8

Вероятность обнаружения РПЖ в зависимости от возраста отображена на столбчатой диаграмме ([рис. 3](#)).



**Рис. 3. Вероятность обнаружения РПЖ в зависимости от возраста**

Для мужчин в возрасте 50—64 лет риск обнаружения РПЖ значительно ниже (с учетом показателя f/t ПСА) относительно того, что имеется у мужчин в возрастном интервале 65—75 лет, где РПЖ выявляется гораздо чаще.

Вообще решение о том, выполнять биопсию простаты или нет, обычно основывается на единственном параметре: порог нормы ПСА. Для мужчин, у которых показатель f/t ПСА менее 15%, рекомендуется проведение биопсии простаты, при значении f/t ПСА более 15% риск наличия РПЖ настолько низок, что биопсия простаты может быть отсрочена или совсем не выполняться. Прогностическая ценность соотношения f/t ПСА увеличивается с ростом уровня общего ПСА, и становится наибольшей при уровне общего ПСА больше 6—8 нг/мл [154].

Обобщая, можно сказать, что поскольку раковые клетки секретируют ПСА, связанный с белками сыворотки крови (который отличается от ПСА, секретируемого простатическими железами при ДГПЖ), имеются основания для использования показателя f/t ПСА с целью дальнейшего повышения специфичности и чувствительности показателя ПСА крови. Важным плюсом использования этого метода является только необходимость в анализе крови без применения ТРУЗИ. В настоящее время вопрос о пограничном значении соотношения f/t ПСА остается открытым, но, несмотря на существенные различия среди изучаемых параметров, соотношение f/t ПСА добавляет клинической специфичности в выявлении рака при уровне ПСА 4—10 нг/мл. Определение показателей свободного и общего ПСА и расчет их соотношения не только увеличивает точность дифференциальной диагностики рака и гиперплазии предстательной железы, но и уменьшает количество неоправданных биопсий [36].

## **6. КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ ПСА С РАСПРОСТРАНЕННОСТЬЮ И СТЕПЕНЬЮ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА**

Увеличение уровня ПСА при очень больших значениях (20 нг/мл и выше) является высокоспецифичным даже при нормальных данных ПРИ. Поэтому при высоких цифрах общего ПСА биопсия простаты проводится в обязательном порядке, не дожидаясь результатов исследования уровня свободного ПСА.

По данным мультивариантного регрессивного логического анализа, измерение ПСА сыворотки крови способно заменить радионуклидное сканирование костей скелета в решении проблемы обнаружения метастазов рака простаты в кости [297]. У пациентов с выявленным впервые, ранее не леченым раком предстательной железы, без клинических признаков поражения костей, вероятность обнаружения метастатического поражения костей при ПСА менее 20 нг/мл очень низка, а при ПСА менее 10 нг/мл практически отсутствует. Ко второй группе относится большое число пациентов, поскольку по статистике у 50—55% больных с выявленным впервые раком простаты уровень ПСА менее 10 нг/мл. Этим больным нецелесообразно проведение радионуклидного сканирования костей скелета ввиду чрезвычайно малой вероятности обнаружения в них метастазов.

Уровень общего ПСА более 50 нг/мл указывает на экстракапсулярную инвазию в 80% случаев и поражение региональных лимфатических узлов у 66% больных [426]. Исследованиями В.Рапа (1992) доказано, что результаты ПСА более 100 нг/мл указывают на 100% метастазирование (региональное или отдаленное).

Корреляция уровня ПСА и степени злокачественности карциномы простаты по Глисона при микроскопическом исследовании изучалась различными учеными. Т.А. Stamey в 1994 г. [428] выявил корреляцию между уровнем ПСА и степенью злокачественности опухоли. В настоящее время считается, что увеличение ПСА до 15 нг/мл и выше вместе с низкодифференцированным типом опухоли (5 или выше по шкале Глисона) в 50% случаев указывает на экстракапсулярную инвазию. Это обстоятельство должно приниматься во внимание при определении показаний к радикальной простатэктомии.

## **7. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ПСА ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РПЖ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ И ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ, А ТАКЖЕ ВО ВРЕМЯ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РПЖ**

В связи с тем, что секреция ПСА непосредственно зависит от объема опухоли и прямо пропорциональна ее росту, определение показателя ПСА используется у больных, подвергшихся радикальной простатэктомии, а также лучевой или гормональной терапии. Измерение уровня ПСА прежде всего необходимо для контроля эффективности проводимого лечения и возможности раннего выявления рецидива рака простаты [55, 96, 114, 115, 122, 193, 255, 269, 386, 462].

Как известно, после радикальной простатэктомии при отсутствии экстракапсулярной инвазии в организме больного не остается ткани предстательной железы. При этом условии граница остаточной концентрации общего ПСА лежит в пределах от 0,05 до 0,1 нг/мл. Любое превышение этого уровня указывает на рецидив.

Определение уровня общего ПСА не проводится ранее, чем через 60—90 дней после операции в связи с возможными ложноположительными результатами из-за незавершенного клиренса ПСА, присутствовавшего в крови до простатэктомии [283].

Если есть необходимость в том, чтобы зарегистрировать рецидив на самых ранних стадиях, нужно знать уровень ПСА через 3 мес после простатэктомии. Если уровень ПСА находится на верхней границе нормы (0,1 нг/мл) или выше него, необходимо ежемесячное определение этого показателя для установления времени увеличения концентрации ПСА и возможности ранней терапии. Если уровень ПСА ниже остаточного (0,05—0,1 нг/мл), определение этого показателя проводят каждые 4 мес в 1-й год после операции и в дальнейшем — каждые 6 мес.

Считается, что уровень ПСА снижается в течение 1-го месяца после лучевой терапии и должен составлять в среднем 50% от исходного уровня до лечения.

T.Russel (1991) при обследовании 143 пациентов, подвергшихся лучевой терапии по поводу РПЖ, выявил, что снижение ПСА до нормальных цифр коррелирует с уровнем ПСА до лечения. У пациентов с дооперационными показателями ПСА не более 20 нг/мл имелись нормальные показатели ПСА после лечения в 82% случаев. В то же время у больных с более высокими цифрами ПСА до лечения этот процент составил лишь 30. У большинства пациентов со стабильным снижением ПСА после лучевой терапии в течение 6 мес ремиссия заболевания наблюдается в течение последующих 3—5 лет.

В настоящее время благодаря формированию нового подхода и созданию новых лекарственных препаратов гормональная терапия РПЖ нашла свое место и успешно применяется у больных с инвазивными и метастатическими стадиями заболевания. Ранее стандартным методом оценки эффективности проводимого лечения являлось определение кислой фосфатазы сыворотки крови. С появлением ПСА стало возможным определять не только эффективность проводимого лечения, но и выявлять больных с повышенным риском прогрессирования заболевания [261, 290].

Контроль ПСА каждые 3 мес позволяет своевременно выявить отсутствие эффекта от проводимой терапии и рассмотреть вопрос о дальнейшей коррекции лечения.

Динамическое наблюдение за уровнем ПСА у больных, перенесших радикальную простатэктомию или лучевую терапию, позволяет своевременно выявить прогрессирование заболевания и обеспечить правильное лечение, продлевая жизнь больному.

## **8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

ПСА является наиболее чувствительным и специфичным среди всех онкомаркеров.

ПСА — основа программ ранней диагностики, направленных на выявление локализованных форм рака предстательной железы. Пальцевое ректальное исследование, дополненное ультрасонографическим, не может обеспечить своевременную диагностику рака простаты, особенно в случае начальных стадий заболевания без экстракапсулярной инвазии.

Уровень общего ПСА сыворотки крови больше верхней границы нормы, равной 4 нг/мл, является показанием для биопсии простаты. В то же время снижение значения нормы ПСА до 3 нг/мл ведет к увеличению выявляемости рака простаты на 30%. Большинство опухолей, выявленных при показателях ПСА < 4 нг/мл, оказываются клинически значимыми.

У здоровых мужчин увеличение концентрации общего ПСА в сыворотке крови происходит в соответствии с их возрастом. Эта особенность должна учитываться при интерпретации полученных результатов.

При дифференциальной диагностике гиперплазии и рака простаты определение общего ПСА не является достаточным. Определение концентрации свободного ПСА в сочетании с данными общего ПСА значительно увеличивает точность дифференциальной диагностики гиперплазии и рака предстательной железы.

Все новые методики, включающие определение ПСА D, ПСА V, показатели ПСА, связанные с возрастом, соотношение f/t ПСА - многообещающи, но до сих пор не существует единой точки зрения на значения нормы данных показателей. Это не позволяет однозначно оценивать клиническую значимость этих методик.

Измерение ПСА дает возможность выработки и контроля правильной лечебной тактики у больных распространенными формами рака предстательной железы.

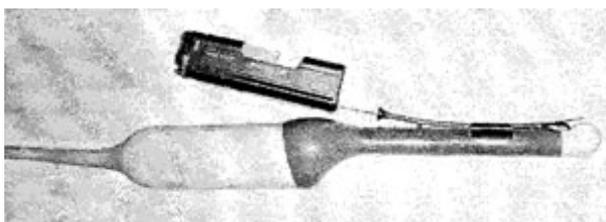
Измерение ПСА у больных, перенесших радикальную простатэктомию, является единственным тестом, указывающим на ранний рецидив заболевания, что позволяет своевременно назначить, а в последующем контролировать адекватность медикаментозного лечения.

## **1. ВВЕДЕНИЕ: ИСТОРИЯ ВЫПОЛНЕНИЯ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ВИДЫ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ**

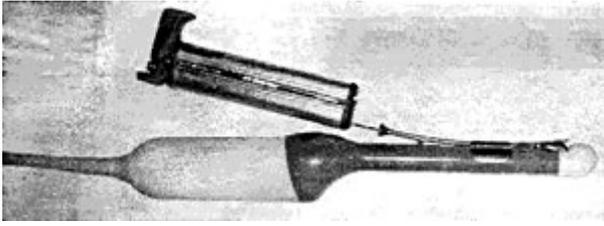
Подозрение на рак предстательной железы (повышение уровня простат-специфического антигена крови, наличие suspicious участков в ткани простаты при ректальном осмотре, обнаружение ги-поэхогенных участков при ультразвуковом исследовании или их сочетание) является показанием к выполнению биопсии простаты — одного из завершающих этапов диагностики, позволяющего начать адекватное лечение [3].

Трансректальная биопсия простаты широко применяется во всем мире для диагностики рака предстательной железы. По оценке М.М.Issa и соавт., в 2000 г. в США было выполнено около 500 000 таких исследований [223]. При подозрении на рак простаты еще в 1930 г. Ferguson начал применять тонкоигольную аспирационную биопсию, сравнительно часто использовавшуюся впоследствии в 60—70-е годы (Esposti P.L., 1971; T.S., 1977) [170, 173, 247]. Для полноценной интерпретации результатов этой биопсии требовалось участие специально подготовленного высококвалифицированного морфолога; кроме того, не представлялось возможным оценить дифференцировку опухоли по шкале Глисона. Ранее для биопсии простаты использовались также ее трансуретральная резекция (Barnes и соавт., 1947), иссечение участка предстательной железы через прямую кишку (Lazarus, 1946; Poutasse, 1953; Culp, 1954); предпринимались попытки выявления рака простаты путем специального прокрашивания осадка мочи (Boyer, 1950).

Биопсия простаты в привычном нам виде стала наиболее широко использоваться в клинической практике в течение последних 10—15 лет, когда появились высокоскоростные автоматические устройства для биопсии, состоящие из биопсийного пистолета (BIP, Bard, PRO-MAG и т.д.) и одноразовых би-опсийных игл 16 или 18 калибра (рис. 4 и 5).



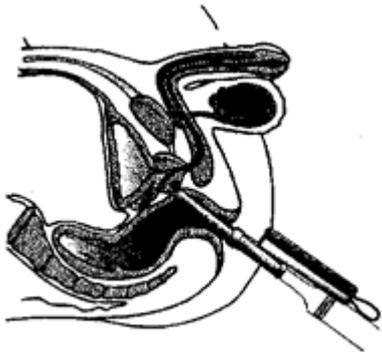
**Рис. 4. Биопсийный пистолет «Bard-Magnum»**



**Рис. 5. Биопсийный пистолет PRO-MAG 2.2.**

Если принято решение о проведении пациенту биопсии предстательной железы, прежде всего необходимо объяснить ему цель и особенности этого исследования. На кафедре урологии МГМСУ составлены специальные «информационные листки» для пациентов, которым предстоит биопсия простаты (как в стационарных, так и в амбулаторных условиях), где в доступной для больных форме объясняется, как проходит биопсия, как к ней надо готовиться, как вести себя после процедуры и т.д. Указанные листки мы рекомендуем выдавать пациентам за несколько дней до биопсии, что избавляет больных от ряда сомнений и вопросов и позволяет правильно подготовиться к исследованию (см. Приложение).

В настоящее время в большинстве случаев биопсия простаты выполняется под контролем трансректальной ультразвукографии ([рис. 6](#)) [7, 215]. Имеется целый ряд научных работ, согласно которым диагностическая ценность этой методики биопсии выше по сравнению с биопсией под контролем пальца или трансперинеальным доступом [184]. В то же время считается, что проведение биопсии простаты под пальцевым контролем оправдано у определенных категорий пациентов — при пункции небольшого пальпируемого подозрительного участка, не визуализируемого при ТРУЗИ; или у больного с очень высоким ПСА и простатой хрящевидной плотности, наличие рака у которого не вызывает сомнений и достаточно взять 2—4 столбика ткани [357].



**Рис. 6. Трансректальная биопсия простаты под контролем трансректальной ультразвукографии**

Промежностная биопсия рекомендуется при стенозе ануса или в случае резекции или ампутации прямой кишки, когда невозможно ввести в нее ультразвуковой датчик или палец [368]. Еще одной, крайне редко используемой методикой у этой же категории пациентов является трансглутеальная биопсия предстательной железы под контролем компьютерного томографа (Knight M. et al., 2000) [248].

## 2. ПОДГОТОВКА К БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В течение 7 дней до биопсии пациентам рекомендуется не принимать: аспирин или аспиринсо-держащие препараты, гепарин, неодикумарин, фепромарон, синкумар, фенилин или другие средства, влияющие на свертываемость крови. Если вследствие повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений нельзя прерывать терапию антиагрегантами, биопсию можно выполнить и без ее отмены, но только в условиях стационара.

При беседе с пациентом особое внимание обращается на имевшие место нарушения свертывающей системы крови (длительное кровотечение после удаления зуба, образование подкожных кровоизлияний или гематом после незначительных ударов и травм и др.).

За 3 дня до биопсии рекомендуется также прекратить прием противовоспалительных препаратов: ибупрофена, бутадiona, метиндола, ортофена, вольтарена, диклофенака, индометацина и т.п. (пациенты могут возобновить прием вышеуказанных препаратов через 2—3 дня после биопсии при благоприятном течении).

В некоторых клиниках даже при отсутствии у пациента факторов риска возникновения осложнений (патология кровеносной системы, недавняя инфекция мочевыводящих путей и т.п.) всем больным до биопсии проводят анализ крови (коагулограмма) и посев мочи на стерильность, хотя рандомизированных исследований, подтверждающих ценность этих тестов, не проводилось [368].

Вечером накануне биопсии и утром в день исследования показано выполнение очистительной клизмы. В ряде случаев мы выполняли биопсию простаты без предварительного очищения кишечника, и хотя на фоне адекватной антибактериальной терапии не было отмечено достоверного роста числа инфекционных осложнений, мы все же рекомендуем пациентам проведение очистительной клизмы, поскольку каловые массы в прямой кишке часто механически препятствуют проведению манипуляции. Перед биопсией в стационаре пациентам проводится бритье промежности.

Утром в день биопсии больным рекомендуется не завтракать, разрешается выпить 200—250 мл жидкости. После завершения биопсии пациенты возвращаются к своему обычному режиму приема пищи; в отсутствие заболеваний, при которых ограничен прием жидкости, мы советуем до вечера выпить 2500—3000 мл воды, чая, сока и т.п.

Несмотря на то, что трансректальная мультифокальная биопсия предстательной железы широко выполняется во всем мире для диагностики рака простаты, до сих пор нет единого мнения об оптимальной антибактериальной профилактике при ее проведении [368]. Например, в Великобритании в 2001 г. на 25 кафедрах урологии и радиологии использовались 19 различных вариантов профилактической антибактериальной терапии при биопсии предстательной железы [109].

По данным Agon и соавт. (2000), выполнение биопсии простаты без назначения антибиотиков приводит к значительному увеличению частоты бактериурии и бактериемии [22]. В то же время простое назначение очистительной клизмы перед манипуляцией снижает вероятность возникновения бактериемии в дальнейшем [273].

При профилактическом однократном пероральном назначении офлоксацина или триметоприма-сульфаметоксазола частота развития мочевого инфекции составляла 0,7—4% по сравнению с 26% в контрольной группе [221].

Более продолжительная профилактика с использованием цiproфлоксацина по 500 мг 2 раза в сутки в течение 4 дней позволила снизить риск инфекционных осложнений до 0,3% [415].

Таким образом, большинством авторов признается необходимость проведения профилактической антибактериальной терапии, включающей как минимум однократный прием антибиотика широкого спектра действия (чаще всего — фторхинолона) перед пункцией простаты или во время нее. В случае же наличия факторов риска возникновения инфекционных осложнений (диабет, простатит, наличие постоянного катетера и т.д.) показано более длительное назначение антибиотика.

В клинике урологии МГМСУ профилактическая антибактериальная терапия в большинстве случаев проводится пероральными фторхинолонами (левофлоксацин, пефлоксацин, цiproфлоксацин) в течение 3 сут после биопсии (первый прием — за 2 ч до процедуры). Иногда пациенты получают антибиотики тетрациклинового ряда или макролиды *per os*, еще реже — цефалоспорины или аминогликозиды внутримышечно.

### **3. АНЕСТЕЗИЯ ПРИ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В большинстве случаев трансректальная биопсия простаты выполняется без специальной анестезии. Имеются работы, согласно которым даже биопсия по расширенной методике (из 12 точек) не приводит к увеличению числа осложнений и существенно не влияет на переносимость процедуры пациентами [315, 316, 317]. Однако, по данным R.Clements и соавт. [94] и G.N.Collins [98], от 65 до 90% перенесших биопсию пациентов отмечали различного рода неприятные ощущения в области прямой кишки, а 19% из них не согласились бы на проведение повторной манипуляции без дополнительного обезболивания.

В редких случаях, как правило, у больных с лабильной нервной системой, применяются внутривенный наркоз, инъекции наркотических анальгетиков; ряд авторов предлагают под контролем трансректальной ультрасонографии вводить по 5 мл (иногда по 10—20 мл) лидокаина в области основания, средней части и верхушки предстательной железы для уменьшения испытываемого пациентами дискомфорта [314, 421]. M.Schostak и соавт. [404] отмечали наиболее выраженный анальгезирующий эффект при инфильтрации анестетиком ткани около апикального отдела простаты и считают нецелесообразным анестезию в области парапростатических нервных сплетений.

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что внутривенная анестезия, наркотические анальгетики или непосредственное введение лидокаина в простату и парапростатические ткани (особенно при трансперинеальном введении) сами по себе могут вызывать нежелательные побочные эффекты, значительно увеличивать продолжительность и стоимость всей процедуры и зачастую, что самое главное, затруднять ее амбулаторное проведение.

Таким образом, в процессе работы мы пришли к выводу о необходимости поиска простого, безопасного, эффективного и относительно дешевого способа анестезии, который мог бы быть рекомендован всем пациентам, которым показана трансректальная биопсия предстательной железы.

С этой целью в течение 1 года из 221 пациента 176 больных было отобрано для участия в исследовании; 45 человек не были включены в связи с наличием одного или более критерия исключения (биопсия простаты в анамнезе, наличие хронического простатита или простатодинии, геморрой или трещины заднего прохода, неврологические заболевания, непереносимость лидокаина).

Пациенты были разделены на 2 группы - 90 (№ 1) и 86 (№2) человек. Пациентам 1-й группы за 5—10 мин до биопсии интаректально вводилось 10 мл 2% геля с лидокаином; вторая группа была контрольной. Возраст больных, концентрация ПСА, объем предстательной железы и частота выявляемости рака простаты существенно не отличались в обеих группах ( $p>0,05$ ).

До проведения биопсии пациенты 1-й группы не были информированы о введении им обезболивающего геля (во время манипуляции мы говорили, что вводится смазка для облегчения проведения ректального датчика или пальца); пациенты ставились в известность об этом только после завершения биопсии и оценки уровня неприятных ощущений по условной шкале. В контрольной группе (№2) более половины пациентов (52,3% при биопсии из 6 точек и 62% при биопсии из 12 точек) испытывали дискомфорт или болевые ощущения от умеренно до сильно выраженных (5 и более баллов по условной шкале). В группе больных, которым вводился гель с лидокаином, напротив, более половины пациентов (84,8% при секстантной биопсии и 72,7% при 12-точечной) охарактеризовали свои неприятные ощущения от незначительных до причиняющих легкое беспокойство (1—3 балла); при этом суммарно лишь 5 пациентов (5,6%) посчитали боли умеренно выраженными.

В обеих группах не было отмечено никаких побочных эффектов, связанных с интаректальным введением лидокаина.

Болевые ощущения при трансректальной биопсии предстательной железы возникают вследствие прохождения биопсийной иглы через капсулу простаты в ее строму; при проведении иглы сквозь стенку прямой кишки степень испытываемого больными дискомфорта невелика.

В 1997—98 гг. Hollabaugh с соавт. изучили нейроанатомию предстательной железы на трупах и показали, что иннервация простаты осуществляется ветвями от нижнего подчревного сплетения, проходящими сначала сверху от семенных пузырьков, а затем между капсулой простаты и стенкой прямой кишки [212]. Эти ветви прилежат к нижнебоковой поверхности предстательной железы и имеют наибольшее значение в ее иннервации.

К передней и верхнебоковой поверхностям, напротив, не подходят существенных нервных стволов, следовательно, можно предполагать, что значительная часть болевых ощущений обусловлена именно контактом иглы с вышеуказанными ветвями *plexus hypogastricus int.*

Поскольку стенка прямой кишки относительно хорошо абсорбирует лекарственные вещества, представляется целесообразным использовать ее для «доставки» анестетика к прилежащим простатическим нервам путем введения лидокаина непосредственно в просвет прямой кишки.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет считать введение в прямую кишку перед биопсией 2% геля с лидокаином простым, безопасным и эффективным методом анестезии при трансректальной биопсии предстательной железы. Манипуляция при этом лучше переносится пациентами и является менее инвазивной по сравнению с описанными ранее трансректальными и трансперинеальными так называемыми «прямыми» нервными блокадами. Дополнительным преимуществом можно считать и невысокую стоимость такого вида обезболивания.

Описанную методику местной анестезии мы рекомендуем для использования всем пациентам, которым показана трансректальная биопсия предстательной железы.

В небольшом числе случаев биопсия проводится под спинальной или общей анестезией, показаниями к которой являются желание пациента; повторная биопсия у больного, посчитавшего первичную биопсию болезненной; необходимость осуществить промежностную биопсию простаты; выполнение биопсии из большого числа точек (более 20) или использование иглы 16 калибра и толще.

#### **4. МЕТОДИКИ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРОСТАТЫ**

После того, как трансректальная биопсия предстательной железы стала широко использоваться в клинической практике, взятие материала для морфологического исследования в течение нескольких лет проводилось только из пальпаторно определяемых суспензионных участков, а также из визуализируемых при УЗИ гипоэхогенных зон.

Впервые трансректальная биопсия простаты под контролем трансректальной ультрасонографии была выполнена в 1988 г. Впоследствии (в конце 80-х годов) К.К.Hodge и соавт. была обоснована и предложена ставшая в дальнейшем общепринятой методика биопсии простаты из 6 точек (так называемая «секстантная» биопсия), при которой взятие образцов ткани простаты осуществляется по парасагитальной линии между срединной бороздой и латеральной границей простаты из основания, средней части и верхушки правой и левой долей [211].

В другом мультицентровом исследовании по скринингу рака простаты W.J.Catalona и соавт. [74] при изучении группы из 6630 пациентов установили, что секстантная биопсия под контролем трансректального УЗИ позволила выявить 216 случаев рака предстательной железы, в то время как биопсия под контролем пальца оказалась позитивной только у 146 больных; по материалам этих же авторов частота обнаружения рака при биопсии с помощью трансректальной ультрасонографии составила 22,6% (264 из 1167 пациентов).

Несмотря на улучшение выявляемости рака простаты при секстантной биопсии, число ложноотрицательных биопсий составляло, по разным данным, от 30 до 45% [200, 268, 441]. В последние годы появились исследования, согласно которым выявляемость рака простаты обратно пропорциональна объему предстательной железы [234, 458, 485] ([табл. 5](#)).

##### **Таблица 5**

##### **Стандартная биопсия из 6 точек (R-G.Uzzo и соавт., 1995)**

Объем простаты	<50 см <sup>3</sup>	>50 см <sup>3</sup>
----------------	---------------------	---------------------

На рисунках 7, 8 [458] и 9 показана взаимосвязь между размерами предстательной железы и числом точек при биопсии. При стандартной секстантной методике биопсии предстательной железы объемом  $40 \text{ см}^3$  выявляется злокачественная опухоль диаметром 1 см; при увеличении же размеров простаты вдвое (до  $80 \text{ см}^3$ ) биопсии из 6 точек оказывается явно недостаточно.

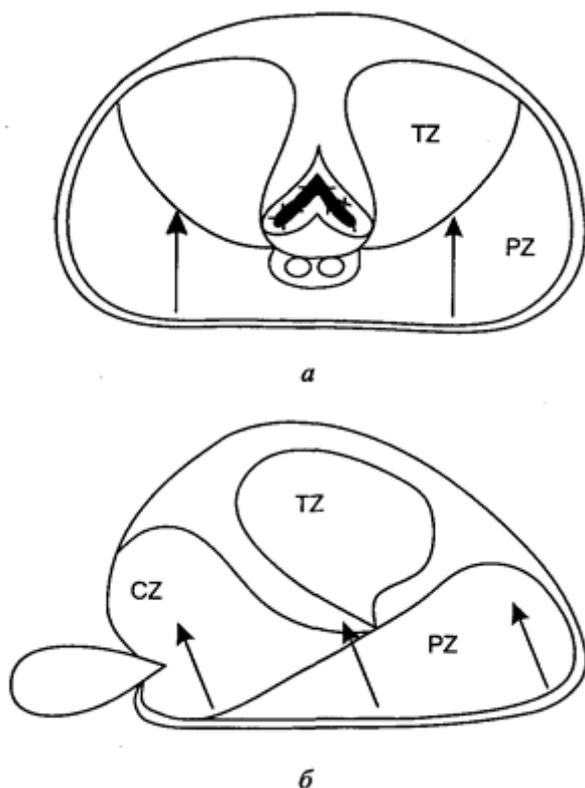


Рис. 7. Места вколов игл при секстантной биопсии простаты: а — на поперечном срезе; б — на продольном срезе

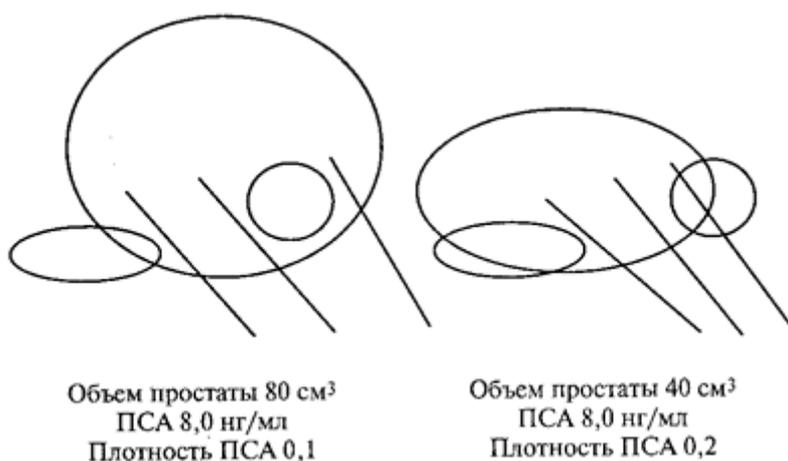
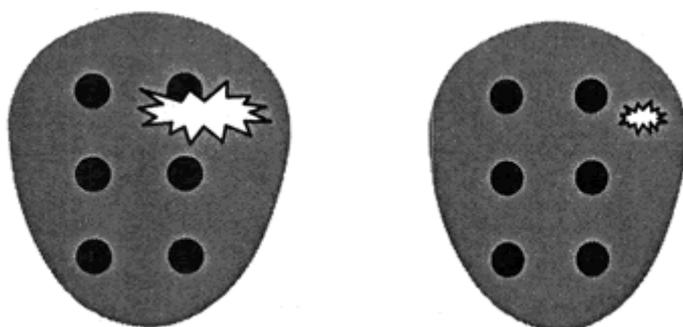


Рис. 8. Влияние объема простаты на выявляемость рака



Объем простаты 80 см<sup>3</sup>  
 ПСА 8,0 нг/мл  
 Плотность ПСА 0,1

Объем простаты 40 см<sup>3</sup>  
 ПСА 8,0 нг/мл  
 Плотность ПСА 0,2

**Рис. 9. Вероятность выявления опухолей различного объема при стандартной методике биопсии.**

При проспективном анализе группы из 1974 пациентов с нормальными результатами пальцевого ректального исследования (ПРИ), трансректальной ультрасонографии, повышенным уровнем ПСА, перенесших секстантную биопсию простаты, P.I.Karakiewicz и соавт. [233] установлена зависимость: чем больше объем предстательной железы, тем реже выявляется рак при стандартной 6-точечной биопсии.

Широко обсуждается также зависимость выявляемости рака предстательной железы от количества получаемых при биопсии столбиков ткани простаты [9, 32, 213, 318, 357, 366] ([табл. 6](#)).

**Таблица 6**

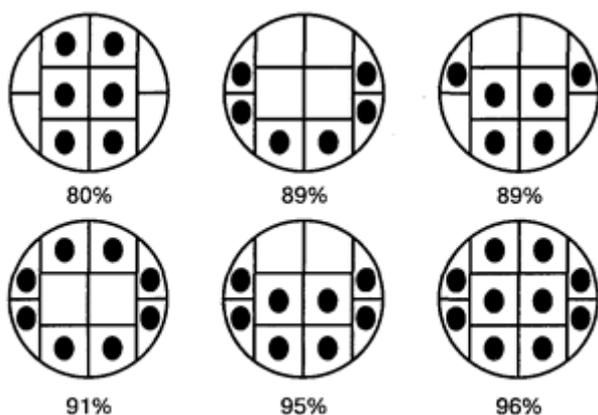
**Выявляемость рака простаты при различном числе точек при биопсии**

Автор	Число больных	Число точек, из которых взята биопсия	Выявляемость рака простаты, %
L.A. Eskew и соавт. (1997) [167]	48	6	65
		13	100
M. Norberg и соавт. (1997)[321]	276	6	85
		8	96
J.J.Chang и соавт. (1998)[83]	121	6	82
		10	96

L.A.Eskew и соавт. [167] использовали 13-точечную трансректальную биопсию простаты у 119 пациентов. Простата была условно разделена на 5 отделов: № 1 и 5 — периферическая зона правой и левой долей соответственно, №2 и 4 — зоны, из которых обычно берется секстантная биопсия (также правая и левая) и №3 — переходная (центральная) зона. Помимо стандартных мест биопсии (6 точек в отделах №2 и 4) проводилась пункция периферической зоны основания и средней части предстательной железы (по 2 точки с каждой стороны — отделы №1 и 5), а также биопсия основания, средней части и верхушки простаты по средней линии (3 точки в отделе №3). Из 119 больных рак был выявлен у 48 (40%), из них у 17 (35% всех случаев рака) только в отделах №1, 3, 5, причем в отделе №3 — лишь у 2 больных.

Среди осложнений авторы в 80% случаев отмечали выраженную гематурию, что, по их мнению, связано с повреждением уретры при биопсии по средней линии (отдел №3).

J.C.Presti была предпринята попытка определить оптимальное расположение мест пункций простаты при ее биопсии. По данным автора, представленным на [рисунке 10](#), следует, что простое перемещение двух стандартных точек в боковые стороны улучшило выявляемость рака простаты на 9%. Если же с каждой стороны было добавлено по 2 пункции, выявляемость возросла с 80 до 96% [358].



**Рис. 10. Выявляемость рака простаты (%) при различном расположении мест вколов игл при биопсии**

M.Norberg и соавт. [321] был проведен проспективный анализ 8- и 10-точечных биопсий (в зависимости от объема простаты) у 512 пациентов. Из каждой доли простаты получали 4 столбика ткани (3 стандартных и 1 из периферической зоны средней части железы), а если длина простаты превышала 4 см — еще по 1 фрагменту из переходной зоны с каждой стороны. При сравнении секстантного протокола с расширенной схемой отмечено увеличение выявляемости рака простаты с 85 до 97%. При добавлении к стандартной схеме прицельной биопсии гипозехогенных зон рак был бы выявлен в 93% случаев.

В другом исследовании M.A.Levine и соавт. [268] после выполнения секстантной биопсии (серия №1) дополнительно проводили более латеральную пункцию основания, средней части и верхушки простаты с каждой стороны (серия №2) — всего 12 точек. Столбики ткани помещались в отдельные контейнеры. Из 137 пациентов рак был обнаружен у 43 (выявляемость 31%). При стандартной 6-точечной биопсии диагностировано 30 случаев рака (70%), т.е. при получении образцов ткани из периферической зоны выявляемость рака возросла на 30%. В то же время, если принять за стандартную серию №2, то выявляемость рака увеличилась бы только на 7%.

Ряд исследователей задаются вопросом, не приведет ли увеличение числа точек при биопсии к повышению выявляемости так называемых клинически незначительных опухолей, к которым относятся новообразования объемом меньше 0,5 см<sup>3</sup> [367]. По данным D.W.Keetch и соавт. [238], суммарное количество таких опухолей при морфологическом исследовании материала после радикальной простатэктомии не превышает 2—4%; предсказать же точно наличие такой опухоли по результатам биопсии, имея, например, 1—2 мм опухолевой ткани во всех полученных столбиках, практически невозможно. Таким образом, большинство авторов склоняются к мнению, что лучше удалить небольшую опухоль, чем пропустить клинически значимый рак предстательной железы [448].

Для определения достаточного числа получаемых образцов ткани предпринимались также попытки связать объем простаты и уровень ПСА с возрастом пациентов и ожидаемой продолжительностью жизни [464], примером чего является нижеприведенная таблица (табл. 7).

**Таблица 7**

**Зависимость между возрастом пациента, объемом простаты и рекомендуемым числом точек для выполнения биопсии**

<b>Возраст</b>	<b>Объем простаты (см<sup>3</sup>)</b>	<b>Число точек</b>
55 лет	20	10
	30	15
	40	20
60 лет	20	7
	30	10
	40	13

М.Е.Сен и соавт. [87, 88] провели сравнение различных схем биопсии при помощи компьютерных программ: по их данным, выявляемость рака простаты зависит не столько от количества полученных столбиков ткани, сколько от места взятия дополнительных фрагментов предстательной железы. Предпосылкой такого вывода является тот факт, что по данным морфологического исследования после радикальной простатэктомии в большинстве случаев опухоли имеют скорее поперечное распространение в ткани простаты, чем переднезаднее [208]. Т.А.Стаймэй [429] также указывает на важность адекватной биопсии латеральных отделов простаты.

С использованием компьютерных технологий во всем мире создано несколько так называемых «искусственных сетей признаков» (artificial neural network — ANN), которые на основании совокупности ряда параметров (возраст, уровень ПСА, соотношение свободный/общий ПСА, результаты ПРИ, скорость прироста ПСА, объем простаты, объем переходной зоны и др.) позволяют с высокой долей вероятности предсказать наличие рака предстательной железы [137, 466]. В Санкт-Петербурге под руководством К.В.Федосенко [12] предложена экспертная автоматизированная система диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы, в которой в отличие от зарубежных систем («сетей») при исследовании биопсийного материала в отсутствие абсолютных признаков аденокарциномы простаты возможна диагностика злокачественного новообразования по зонам «фонового процесса». Специфичность созданного классификатора, по данным авторов, при диагностике фоновых изменений при раке составляет 94%, при нодулярной гиперплазии предстательной железы — 97%. Для оценки неоднозначных морфологических изменений ткани простаты в биопсийном материале предложенная система может оказаться очень полезной, однако в этом направлении необходимо получение дополнительных данных.

По мнению С.Меттлин и соавт. [296], можно предсказать, в каком проценте случаев при биопсии будет выявлен рак на основании суммарного анализа трех основных факторов: уровня ПСА, данных ПРИ и трансректальной ультрасонографии. Так, при отклонении от нормы одного из показателей при последующей биопсии рак выявляется в 6—25% случаев, двух — в 18—60% и трех — в 56—72% случаев.

Несмотря на большое количество проведенных и продолжающихся в настоящее время исследований, нет единого мнения об оптимальном числе точек при трансректальной биопсии простаты [30, 51]. Большинство авторов согласны с тем, что для выработки оптимальной методики необходимо продолжение изучения наиболее эффективной схемы биопсии предстательной железы [67, 168].

В последние годы в литературе также обсуждается диагностическая ценность биопсии простаты из визуализируемых при ТРУЗИ гипоэхогенных зон. Если наличие их раньше являлось абсолютным показанием к биопсии, то, согласно последним данным [157,159], биопсия гипоэхогенных участков позволяет выявить рак только в 17-57% случаев, а до 56% злокачественных опухолей простаты определяются как изоэхогенные или даже (редко) гиперэхогенные. Гипоэхогенность же может быть обусловлена острым или хроническим воспалением в ткани простаты, наличием простатической интраэпителиальной неоплазии, атрофии или инфаркта простаты [335]. Таким образом, обнаружение гипоэхогенной зоны не является высокоспецифичным для рака простаты, а объем гипоэхогенного участка не коррелирует с размерами карциномы простаты [202, 259].

Современные высокотехнологичные методы исследования, такие, как трехмерная ультрасонография, компьютерная трансректальная ультрасонография, доплерография, в сочетании с биопсией простаты, по предварительным данным [208], могут существенно повысить выявляемость рака простаты, однако в связи с недостаточным числом наблюдений место указанных методик в клинической практике окончательно не определено, а рутинное использование затруднено в связи с высокой стоимостью оборудования.

#### **4.1. Расширенная методика биопсии простаты: опыт клиники урологии МГМСУ**

Учитывая вышеизложенное, с целью сравнения диагностической ценности трансректальной биопсии предстательной железы при получении образцов ткани из различного числа точек у пациентов с разным уровнем простат-специфического антигена и объемом простаты в клинике урологии МГМСУ было проведено собственное исследование.

Методика выполнения трансректальной биопсии предстательной железы была следующей.

Больного доставляют в операционную или эндоскопический кабинет и укладывают в положение для операций на промежности (как правило, при биопсии под контролем пальца) или на левом боку ([рис. 11](#)). Последнее считается более привычным и удобным для пациента, особенно если биопсия выполняется без анестезии.



**Рис. 11. Положение пациента на левом боку при трансректальной биопсии простаты.**

После обработки перианальной области йодсодержащим антисептическим раствором («Повидон», «Бетадин») в прямую кишку вводится 10 мл 2% геля с лидокаином («Катеджель», «Инстиллагель») на 5—10 мин.

При биопсии под УЗ-контролем на конец стерилизованного ультразвукового датчика с насадкой для проведения иглы помещается несколько миллилитров ультразвукового геля, после чего одевается презерватив, который также смазывается гелем (рис. [12](#) и [13](#)) [249].

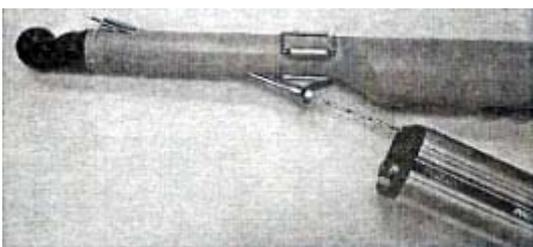


**Рис. 12. На ультразвуковой ректальный датчик с насадкой для проведения иглы одет презерватив.**



**Рис. 13. Ректальный датчик введен в прямую кишку; при помощи биопсийного «пистолета» PRO-MAG выполняется биопсия простаты.**

Считается, что предпочтительнее использовать ректальный датчик с прямой насадкой для проведения иглы, когда игла направляется параллельно датчику или проходит сквозь него ([рис. 14](#)). В этих случаях в отличие от изогнутой насадки (рис. 4 и 5) скорость вкола иглы выше, что минимизирует испытываемые пациентом болевые ощущения.



**Рис. 14. Ректальный датчик с прямой насадкой для биопсии.**

После введения ректального датчика проводится ультразвуковое исследование предстательной железы в поперечной и сагиттальной проекциях (рис. [15—16](#)). Очень важно также обращать внимание и на мочевой пузырь, поскольку иногда (хотя и довольно редко) удается случайно обнаружить асимптоматическую папиллярную опухоль.

Далее на экране устанавливается пунктирная линия, указывающая направление вкола иглы. У большинства устройств для биопсии при «выстреле» игла входит в ткань на глубину 20—22 мм. При пункции необходимо постараться не повредить перипростатическую вену (риск септицемии), мочеиспускательный канал или, например, ложе удаленной аденомы (риск гематурии).



**Рис. 15.** Эхографическая картина при трансректальном сканировании предстательной железы в поперечной (вверху) и сагиттальной (внизу) проекциях; пунктирная линия указывает направление вкола иглы.



**Рис. 16.** Выполняется биопсия простаты (сагиттальная проекция); на экране видна игла в момент пункции.

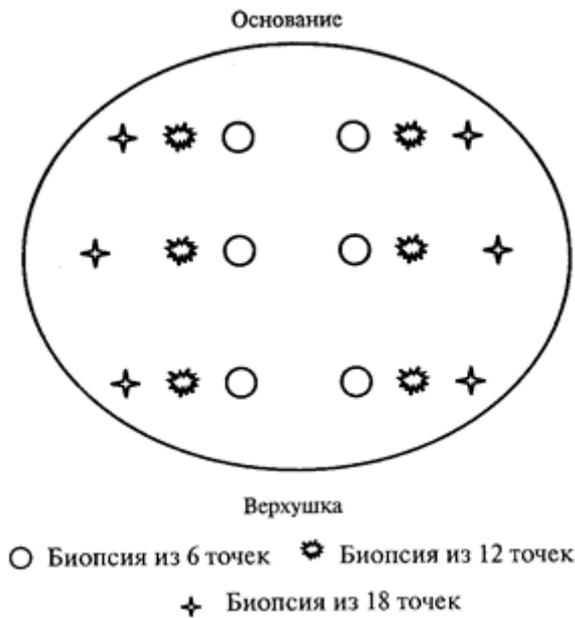
С тем, чтобы избежать излишней травматизации стенки прямой кишки при взятии каждого кусочка ткани биопсийную иглу вводят в устройство для ее проведения только после окончательной установки пунктирной линии на экране. До начала манипуляции целесообразно совершить «холостой выстрел» в присутствии пациента, чтобы больной впоследствии не сделал резкого движения во время первого вкола.

Как правило, длина получаемого столбика ткани составляет около 17 мм ([рис. 17](#)). Если же она составляет менее 10 мм, пункцию лучше повторить в том же месте.



**Рис. 17.** Столбик ткани, полученный при биопсии простаты.

При секстантной биопсии производится забор столбиков ткани по парасагиттальной линии посередине между междолевой бороздой и боковой границей простаты из основания, средней части и вершины каждой доли под углом  $45^\circ$  ([рис. 18](#)).



**Рис. 18. Схематическое расположение мест пункций простаты при биопсии из различного числа точек**

При расширенной методике биопсии из 12 точек места дополнительных пункций мы располагали между стандартными вколами и латеральной границей соответствующей доли предстательной железы. Пункция периферической зоны производилась в этом случае под углом около  $30^\circ$ .

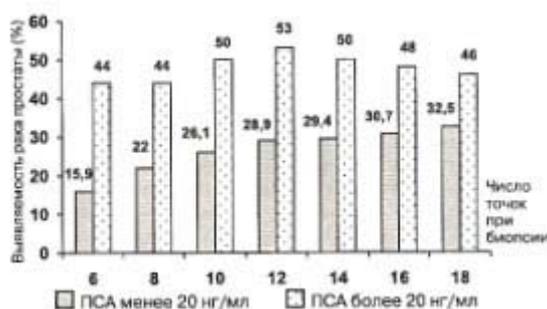
При мультифокальной биопсии из 18 точек между местом вкола при секстантной биопсии и боковой границей осуществлялось по 2 дополнительных вкола (при этом вторая дополнительная пункция — под еще более острым углом — примерно  $20\text{—}25^\circ$ ). Последовательность добавления дополнительных пункций представлена на [рисунке 19](#).



**Рис. 19.** Места вколов игл при увеличении числа пункций простаты

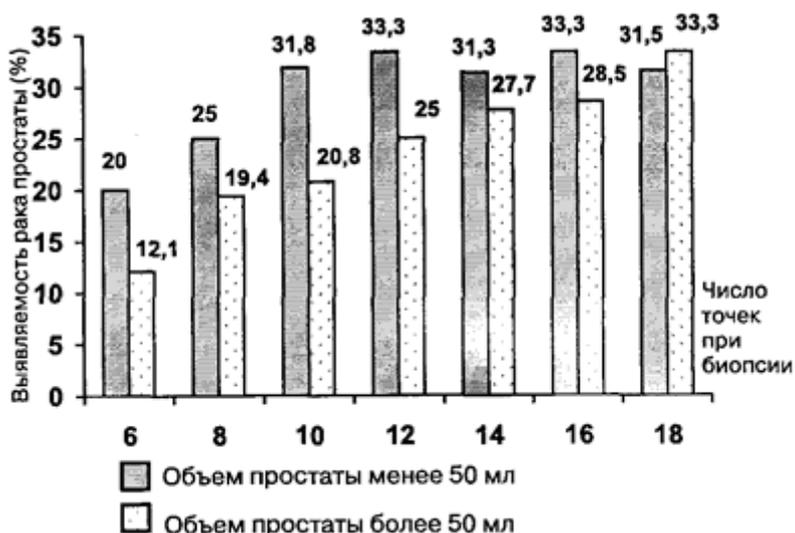
Мы проанализировали результаты первичных трансректальных биопсий предстательной железы у 486 пациентов (средний возраст — 66,8 года; средний уровень ПСА — 19,2 нг/мл), которые путем случайной выборки были разделены на 7 условных групп — в соответствии с количеством пункций при биопсии (6, 8, 10, 12, 14, 16 и 18 точек). Число пациентов в указанных группах составило 88, 88, 60, 60, 58, 64 и 68 человек соответственно. Группы были примерно равнозначны по среднему возрасту, уровню ПСА и объему простаты. Мы оценивали выявляемость рака простаты среди больных с ПСА более или менее 20 нг/мл — данная концентрация ПСА в сыворотке крови выбрана нами «пограничной», поскольку в большинстве случаев именно у таких пациентов (ПСА < 20 нг/мл) при обнаружении рака опухоль является локализованной, и им выполняется радикальная простатэктомия [10].

Динамика обнаружения рака предстательной железы в зависимости от числа пункций простаты при биопсии представлена на [рисунке 20](#).

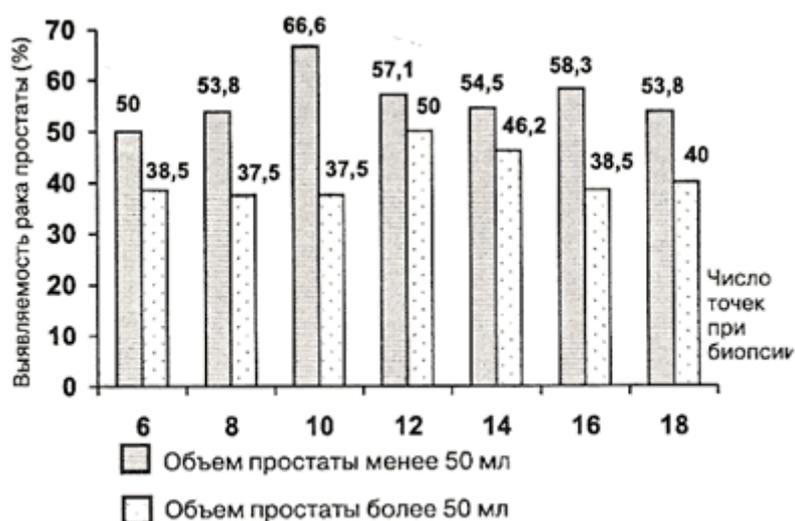


**Рис. 20. Динамика выявляемости рака предстательной железы при увеличении числа получаемых образцов ткани.**

На рисунках [21](#) и [22](#) показано, как изменялась выявляемость рака простаты при увеличении числа пункций при биопсии в зависимости от объема предстательной железы и уровня ПСА.



**Рис. 21. Динамика выявляемости рака простаты (%) у пациентов с ПСА < 20 нг/мл в зависимости от объема предстательной железы и различного числа точек при биопсии**



**Рис. 22. Динамика выявляемости рака простаты (%) у пациентов с ПСА > 20 нг/мл в зависимости от объема предстательной железы и различного числа точек при биопсии.**

Из 159 диагностированных случаев рака у 74 больных (46,5%) установлены клинические стадии T1 и T2, у 85 (53,5%) - T3 и T4. Из 74 больных с локализованными формами рака у 65 пациентов ПСА составлял менее 20 нг/мл и у 9 - от 20 до 30 нг/мл. Число пациентов со стадиями T1 и T2 и ПСА выше 20 нг/мл (9 человек) невелико, и в этой группе больных трудно проследить какую-либо динамику. Сведения о выявляемости локализованных форм рака простаты среди пациентов с ПСА менее 20 нг/мл приведены в [таблице 8](#).

**Таблица 8**

**Число локализованных форм рака среди всех выявленных случаев у пациентов с ПСА<20 нг/мл в зависимости от числа точек при биопсии простаты**

<b>Число точек при биопсии</b>	<b>Число выявленных случаев рака</b>	<b>Локализованные формы (стадии T1,T2)</b>
6	10	7 (70%)
8	13	9 (69,2%)
10	12	9 (75%)
12	13	10 (76,9%)
14	10	8 (80%)
16	12	10 (83,3%)
18	13	12 (92,3%)

Таким образом, среди пациентов с уровнем ПСА менее 20 нг/мл при увеличении количества образцов получаемой ткани с 6 до 18 число выявленных случаев рака предстательной железы возросло с 15,9 до 32,5% (рост выявляемости рака составил 16,6%).

В то же время у больных с ПСА более 20 нг/мл статистически достоверное максимальное улучшение выявляемости рака простаты отмечено при увеличении числа пункций с 6 до 12 (на 9,3%). При биопсии простаты у больных данной категории из 14 и более точек в нашем исследовании отмечено некоторое снижение выявляемости рака, хотя объяснение этому найти трудно — нам представляется, что число диагностированных злокачественных опухолей должно быть примерно одинаковым (в процентном отношении).

Динамика выявляемости рака простаты изменялась также в зависимости от объема предстательной железы. Среди больных с ПСА менее 20 нг/мл и объемом простаты менее 50 см<sup>3</sup> достоверный рост выявляемости рака обнаружен при увеличении числа пункций с 6 до 12 (с 20 до 33,3%). В группе пациентов с таким же ПСА и объемом предстательной железы более 50 см<sup>3</sup> картина несколько иная: выявляемость улучшается и при биопсии из 14, 16 и 18 точек (с 12,1 до 27,7; 28,5 и 33,3% соответственно). У пациентов с ПСА более 20 нг/мл и небольшой (<50 см<sup>3</sup>) простатой рост выявляемости наблюдался при получении 8—10 фрагментов ткани (с 50 до 66,6%), оставаясь далее на постоянном уровне.

При ПСА более 20 нг/мл и простате объемом более 50 см<sup>3</sup> выявляемость улучшалась и при биопсии из 12 точек (с 38,5 до 50%). Число локализованных форм рака у пациентов с ПСА<20 нг/мл среди всех выявленных случаев возросло с 70% (биопсия из 6 точек) до 92,3% (биопсия из 18 точек). Несомненно, что при выполнении биопсии даже по расширенной методике какая-то часть злокачественных опухолей пропускается, однако в нашем исследовании при увеличении числа пункций рост выявляемости рака простаты отмечен именно за счет ранних стадий.

### **Клинические примеры**

- 1. В клинику урологии МГМСУ обратился пациент С, 63 лет. Поводом для консультации послужило повышение уровня ПСА до 11,3 нг/мл. При обследовании при УЗИ объем простаты*

составляет 60 см<sup>3</sup>, при пальцевом ректальном исследовании простата тугоэластической консистенции, гомогенная, безболезненная. Учитывая концентрацию ПСА и размеры предстательной железы, мы амбулаторно выполнили пациенту трансректальную мультифокальную биопсию простаты под УЗ-наведением из 18 точек. При гистологическом исследовании в 3 фрагментах из левой доли выявлена аденокарцинома простаты 6 баллов по Глиссону (клиническая стадия T1cNxM0). Больному выполнена радикальная простатэктомия (окончательный диагноз — рак простаты pT2N0M0).

2. Пациент К., 70 лет, госпитализирован в плановом порядке в связи с наличием симптомов нижних мочевых путей и повышением ПСАдо 22,4 нг/мл. По данным УЗИ, объем простаты составляет 46 см<sup>3</sup>, при ректальном осмотре в правой доле определяется участок хрящевидной плотности, диаметром 1,5 см, левая доля диффузно неоднородная. В соответствии с разработанной методикой биопсии простаты пациенту произведена пункция предстательной железы из 12 точек — в обеих долях в 10 столбиках ткани диагностирована аденокарцинома простаты 7 (4+3) баллов по Глиссону (клиническая стадия T3NxM0). Пациенту радикальная операция не показана.

## 5. БИОПСИЯ ПЕРЕХОДНОЙ ЗОНЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

После описания J.E.McNeal [291] зональной анатомии простаты было установлено, что примерно в 75—80% всех случаев рака опухоль обнаруживается в периферической зоне. Следовательно, биопсия предстательной железы должна быть в наибольшей степени направлена именно на этот отдел. В то же время среди пациентов, которым выполняется трансуретральная резекция простаты с предварительным диагнозом «доброкачественной гиперплазии», рак обнаруживается у 5,6—10,8% (в среднем у 7,6%) [287]. До настоящего времени неясно, развивается ли опухоль изначально в переходной зоне или распространяется в нее из периферической. Указывается, что злокачественные опухоли простаты, исходящие из переходной зоны, клинически протекают менее агрессивно [293].

Роль рутинной пункции переходной зоны предстательной железы при первичной биопсии продолжает быть предметом дискуссии [250, 393]. Раньше биопсия переходной зоны считалась обязательной для адекватного выявления рака простаты [164]. Однако, согласно последним данным, наличие рака изолированно в переходной зоне предстательной железы встречается редко [84]. Сведения о частоте выявления рака простаты в различных зонах предстательной железы приведены в [таблице 9](#).

**Таблица 9**

**Частота выявления рака в различных зонах предстательной железы**

Авторы	Число пациентов	Частота выявления рака, абс. %		Рак периферической зоне, абс. %		Рак переходной зоне, абс. %		Рак обеих зонах, абс. %	
P.D.Lui и соавт. [278]	140	55	39,3	11	20	10	18,2	34	61,8
M.Bazinet и соавт. [44]	847	279	32,9	211	75,6	8	2,8	60	21,5
J.Morote и соавт. [301]	164	77	46,9	28	36,6	2	2,6	47	61

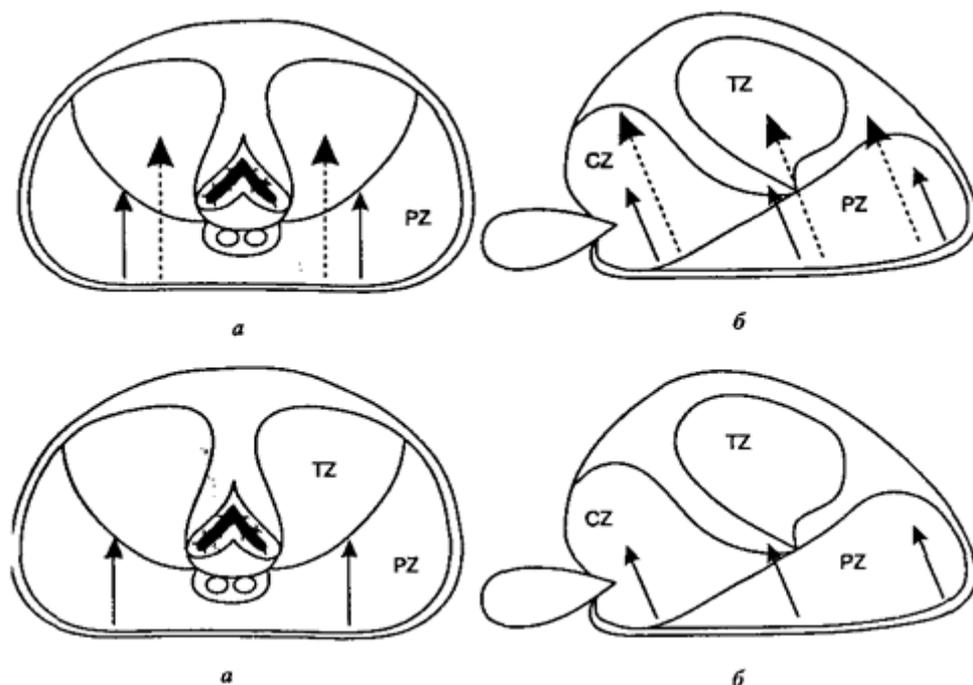
В исследовании L.Safaric [390] трансректальная биопсия простаты была произведена 437 пациентам: забор столбиков ткани осуществлялся из периферических отделов основания, средней части и верхушки обеих долей и по 1 столбику из переходной зоны с каждой

стороны (всего 8 фрагментов). Рак был выявлен у 161 (36,8%) пациента; только у 10 (6,2%) из них был обнаружен рак в переходной зоне. У всех 10 больных уровень ПСА превышал 10 нг/мл.

А.Manseck и соавт. [284] выполнена трансректальная биопсия простаты в связи с повышением уровня ПСА или суспенциозными результатами ПРИ 324 пациентам. Биопсия производилась из 10 точек — 6 стандартных и по 2 из переходной зоны с каждой стороны. В 154 случаях биопсия была первичной, в 170 — повторной. Рак был выявлен у 110 (33,9%) пациентов. Выявляемость рака составила 35,1% при первичной биопсии и 32,9% — при повторной. Среди первичных биопсий рак в переходной зоне диагностирован в 72,2% случаев, среди повторных — в 69,6%. В то же время изолированное поражение переходной зоны установлено у 11,1 и 7,1% больных соответственно. Авторы пришли к выводу о меньшей значимости биопсии переходной зоны простаты, чем считалось ранее.

К.G.Fink и соавт. [177] путем анализа полученных после радикальной простатэктомии морфологических образцов пришли к заключению, что биопсия переходной зоны показана при сохраняющемся повышении уровня ПСА и отсутствии злокачественного роста в первичном биопсийном материале; при этом ценность биопсии переходной зоны возрастает с увеличением порядкового номера биопсии у конкретного пациента.

В клинике урологии МГМСУ был проведен сравнительный анализ результатов биопсий при глубине вкола иглы 15 и 22 мм. Можно было предполагать, что при увеличении глубины вкола игла будет более адекватно захватывать ткань переходной зоны, способствуя выявлению в ней опухолей при трансректальной секстантной биопсии ([рис. 23](#)).



**Рис. 23. Схематическое изображение биопсии простаты иглами длиной 15 мм (непрерывная стрелка) и 22 мм (пунктирная стрелка)**

A	—	поперечный	вид
B	—	сагиттальный	вид
TZ	—	переходная	зона

Рак предстательной железы обнаружен у 28 больных при взятии у них 12 столбиков ткани: сначала выполнялась стандартная 6-точечная биопсия при глубине вкола иглы 15 мм (полученная ткань помещалась в одну группу контейнеров), затем аналогичная процедура при пункции глубиной 22 мм (фрагменты ткани размещались в другой группе контейнеров).

Из 28 диагностированных случаев рака 8 (28,6%) были выявлены в переходной и периферической зонах, при этом ни одного случая не отмечено только в переходной зоне.

В то же время при сравнении результатов секстантной биопсии при глубине вкола игл 15 и 22 мм под более острым углом (при получении ткани из периферической зоны простаты) было обнаружено, что взятие столбиков ткани большей длины привело к увеличению выявляемости рака простаты на 10,8%.

Учитывая вышеизложенное, а также принимая во внимание неизбежный рост числа осложнений при биопсии переходной зоны, связанных с повреждением иглой мочеиспускательного канала, по нашему мнению, проведение пациентам биопсии переходной зоны при первичном исследовании не показано; глубина вкола биопсийной иглы должна составлять во всех случаях не менее 20 мм.

## 6. ПОВТОРНАЯ БИОПСИЯ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на выполнение трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы по строгим показаниям, злокачественное ее поражение при первичной биопсии обнаруживается лишь в 25—40% случаев [46]. Считается, что секстантная биопсия оказывается ложно-отрицательной примерно у 25% больных с клинически значимой формой рака (т.е. опухолью объемом более 0,5 см<sup>3</sup>). Ряд пациентов, у которых при первоначальном исследовании не выявлен рак, подвергаются впоследствии повторной биопсии простаты, показаниями к проведению которой наиболее часто служат сохраняющееся высокое значение ПСА (или его рост), наличие изменений простаты при пальцевом ректальном исследовании, а также различные гистоморфологические находки первичной биопсии: простатическая интраэпителиальная неоплазия; участки атипии желез, часто обозначаемые зарубежными авторами как ASAP (atypical small acinar proliferation) — мелкие участки атипичной пролиферации ацинусов и т.д. [368]. Реже показанием к повторной биопсии простаты является недостаточное количество полученной при первичной пункции ткани (ткань не из предстательной железы, малое количество или длина столбиков).

В. Djavan и соавт. [137,140] провели изучение морфологических результатов 2-й, 3-й и 4-й биопсий простаты с последующей оценкой выявленной опухоли по результатам радикальной простатэктомии. Для этого трансректальная биопсия простаты (секстантная + 2 дополнительных фрагмента из переходной зоны — всего 8 столбиков ткани) под УЗ-контролем была произведена 1051 пациенту с ПСА 4—10 нг/мл. При отсутствии злокачественного роста авторы осуществляли повторную биопсию простаты через 6 нед, а при необходимости 3-ю и 4-ю биопсии с интервалом 8 нед. При обнаружении локализованного рака больным по показаниям выполнялась радикальная простатэктомия.

Частота выявляемости рака при 1-й, 2-й, 3-й и 4-й биопсиях составила 22% (231/1051), 10% (83/820), 5% (36/737) и 4% (4/94) соответственно. Среди диагностированных случаев

рака 67% составили локализованные формы и 86% таких пациентов перенесли радикальную простатэктомию.

Авторы пришли к заключению, что характеристики опухолей, обнаруженных при 1-й и 2-й биопсиях, существенно не отличаются друг от друга, в то время как раки, найденные при 3-й и 4-й пункциях, имеют меньший объем; показатель Глисона, клиническая и патологическая стадии у них ниже. Также авторы рекомендуют выполнять повторную биопсию простаты во всех случаях отсутствия рака при первичном исследовании, а 3-ю и 4-ю биопсии — только у пациентов с ПСА более 10 нг/мл или при наличии прогностически неблагоприятных морфологических находок при 1-й и 2-й пункциях.

Поданным P.G.Vorboroglu и соавт. [56], при обнаружении морфологом в материале первичной биопсии ПИН высокой степени и/или ASAP (100 пациентов) по результатам повторной биопсии рак был выявлен у 47 больных с поражением переходной зоны в 13% случаев.

T.Tochigi и соавт. [453] рекомендуют у пациентов с ПСА 4—10 нг/мл и негативной первичной биопсией ориентироваться на показатель плотности ПСА. По их данным, у больных с диагностированным при повторном исследовании раком ПСА D составила 0,26 против 0,16 у пациентов без опухоли ( $p < 0,0001$ ).

В клинике урологии МГМСУ повторная биопсия простаты была выполнена 62 пациентам, из них у 54 мужчин было сделано две биопсии, у 6 — три биопсии и у 2 — четыре биопсии. В дальнейшем анализе мы подвергли только группу из 54 пациентов, перенесших 2 биопсии в различные сроки, поскольку количество мужчин в остальных группах было невелико.

Показания к повторной биопсии предстательной железы приведены в [таблице 10](#). Они разделены с определенной долей условности, поскольку в ряде случаев имелось сочетание, например, повышенного ПСА с наличием высокой ПИН при первой биопсии — мы выделили так называемые «основные показания».

**Таблица 10**

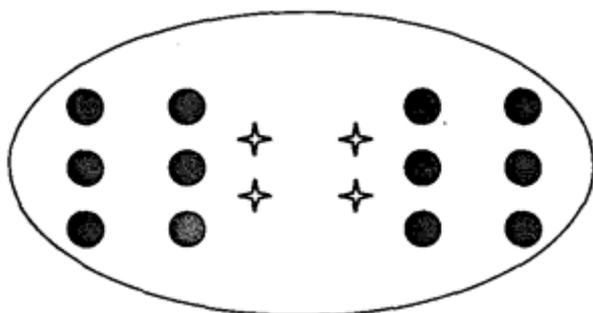
**Показания к повторной биопсии предстательной железы**

Показания к биопсии		Число пациентов
Изолированное повышение ПСА		12
Повышение ПСА при суспициозном ПРИ		3
Результаты первичной биопсии:	высокая ПИН	25
	высокая ПИН в сочетании с атипией желез	14

Принимая во внимание приведенные выше данные о недостаточности стандартной секстантной биопсии для адекватного выявления рака простаты при первичном исследовании, при повторной биопсии всем пациентам производился забор столбиков ткани как минимум из 12 точек. Таким образом, 54 пациентам была выполнена трансректальная биопсия простаты из 12—18 точек: мы получали по 10—16 фрагментов

ткани из боковых долей; для оценки роли пункции переходной зоны простаты при повторной биопсии из нее также производился забор 2—4 кусочков.

Пример расположения мест пункций простаты при биопсии из 16 точек представлен на рисунке [24](#).



**Рис. 24. Схематичное изображение мест вколов игл при повторной биопсии простаты (звездочками обозначены места пункций переходной зоны)**

Столбики ткани размещались в 3 группы контейнеров: материал секстантной биопсии, материал из латеральных отделов простаты и материал из переходной зоны.

### **6.1. Повторная биопсия простаты у пациентов с ПИН высокой степени**

При морфологическом исследовании биопсийного материала могут встретиться диспластические изменения протоков и ацинусов простаты, названные D.G.Bostwick и M.K.Brawer [58] «простатической интраэпителиальной неоплазией». По мнению тех же авторов, ПИН представляет собой предраковый (диспластический) конец морфологического континуума клеточной пролиферации внутри протоков и ацинусов простаты [292] ([табл. 11](#)).

**Таблица 11**

#### **Простатическая интраэпителиальная неоплазия**

<b>Степень дисплазии</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
ПИН	Низкая (легкая) степень	Высокая (тяжелая) степень	

Частое сочетание ПИН низкой степени с воспалительными изменениями позволяет предположить, что она является следствием регенераторно-диспластических процессов в эпителии желез на фоне хронического воспаления, а не проявлением канцерогенеза [5, 6, 8]. По сведениям G.Raviv и соавт. [370, 371], частота выявления рака простаты у пациентов с легкой степенью ПИН составляет около 13% и существенно зависит от уровня ПСА: 10,7% при ПСА<10 нг/мл и 42,8% при ПСА≥10 нг/мл.

По данным некоторых авторов [11, 162, 197], ПИН высокой степени встречается в 0,7-20% всех первичных биопсий предстательной железы. При повторной биопсии простаты пациентам с ПИН высокой степени риск выявления рака простаты составляет 30-50%, поэтому некоторые авторы предполагают, что при наличии тяжелой ПИН больному абсолютно показано проведение повторной биопсии простаты независимо от уровня ПСА [166, 474].

Для оценки частоты выявления рака простаты у пациентов с тяжелой ПИН при первичной биопсии был проведен ряд исследований. Так, D. Davidson и соавт. [128] при повторной биопсии простаты выявили рак у 13% больных в группе без ПИН и у 35% больных в группе с ПИН высокой степени (среди последних при 2-й биопсии рак был выявлен в 32% случаев, при 3-й - в 44%). Среднее время обнаружения рака простаты после выявления высокой ПИН в 38% случаев составило 3 мес. Приведенные данные с высокой долей вероятности могут свидетельствовать о том, что к моменту диагностики высокой степени ПИН опухоль уже существовала и не была распознана, либо пропущена при первичной биопсии и морфологическом исследовании [50].

D. Shepherd и соавт. [414] пришли к выводу, что при повторной биопсии простаты рак может быть обнаружен в любом отделе железы, независимо от места выявления высокой ПИН при первичном исследовании.

Z.W. Prange и соавт. [355] произвели биопсию 83 предстательных желез, удаленных при цистпростатвезикулэктомии по поводу рака мочевого пузыря. ПИН высокой степени была выявлена в 82 (99%) случаях, рак простаты — в 41 (49%). По результатам секстантной биопсии тяжелая ПИН в сочетании с раком обнаружена у 6 (7%) больных, изолированная ПИН высокой степени — у 29 (35%). Выявлена также прямая зависимость между числом биопсийных столбиков, содержащих ПИН высокой степени, и объемом и полифокальным расположением ПИН данной степени в соответствующих железах. Рак встречался чаще в железах с высокой ПИН при биопсии, чем без таковой. При наличии 2 и более столбиков ткани, содержащих ПИН, частота выявления рака увеличивалась.

Таким образом, несмотря на большой интерес к проблеме ПИН, среди целого ряда не до конца ясных вопросов остаются невыясненными сроки выполнения повторной биопсии простаты при наличии высокой ПИН в первичном исследовании, оптимальное количество получаемых при этом образцов ткани простаты [387], а также целесообразность и информативность повторных (3-й, 4-й и т.д.) биопсий для адекватной диагностики рака предстательной железы.

Частота обнаружения высокой ПИН составила, по данным клиники урологии МГМСУ, 17,7% (90 пациентов из 508); всем этим пациентам была рекомендована повторная биопсия простаты, однако, по ряду причин, лишь 43% больных этой категории производилась повторная пункция предстательной железы.

Наличие ПИН высокой степени при первичном исследовании послужило показанием к повторной биопсии простаты у 39 больных. Все эти пациенты были разделены на группы в соответствии с уровнем ПСА:

1. ПСА 4—10 нг/мл — 14 человек.
2. ПСА 10-20 нг/мл - 16 человек.
3. ПСА более 20 нг/мл — 9 человек.

Средний уровень ПСА составлял 16,8 нг/мл, средний возраст пациентов 68,2 года.

При повторной биопсии мы обнаружили:

- рак у 20 больных из 39 (51,3%);
- ПИН высокой степени у 14 из 39 (35,9%);
- доброкачественную гиперплазию простаты у 5 из 39 (12,8%).

Частота выявляемости рака в трех группах (в зависимости от показателя ПСА) была следующей:

1. ПСА 4-10 нг/мл - 7 больных из 14 (50%).
2. ПСА 10-20 нг/мл - 7 больных из 16 (43,8%).
3. ПСА более 20 нг/мл — 6 больных из 9 (66,7%).

Рак в переходной зоне был диагностирован у 2 пациентов из 20 (10%), причем в обоих случаях опухолевое поражение не было изолированным.

Частота встречаемости высокой ПИН в тех же группах больных составила:

1. 5 пациентов из 14 — 35,7%.
2. 6 пациентов из 16 — 37,5%.
3. 3 пациента из 9 - 33,3%.

Выявляемость рака в различных зонах простаты оказалась следующей:

- только латеральные отделы простаты — 9/20 (45%);
- только секстантная биопсия — 5/20 (25%);
- обе указанные зоны - 4/20 (20%);
- секстантная биопсия + переходная зона — 1/20 (5%);
- латеральные отделы + переходная зона — 1/20 (5%).

В [таблице 12](#) приведены результаты повторных биопсий у пациентов с высокой ПИН в соответствии с числом полученных фрагментов ткани простаты.

**Таблица 12**

**Выявляемость рака простаты при различном числе точек при повторной биопсии у пациентов с ПИН высокой степени**

Показатель	Число точек при биопсии			
	12	14	16	18
Число пациентов	10	9	9	11
Число выявленных случаев рака (%)	5 (50%)	5 (55,5%)	4 (44,4%)	6 (54,5%)

При наличии у пациента тяжелой ПИН сроки выполнения повторной биопсии простаты составляли от 3—4 недель до 1 года. Результаты биопсий, проведенных спустя различное время после первичного исследования, представлены в [таблице 13](#).

**Таблица 13**

**Морфологические результаты повторных биопсий, выполненных в различные сроки после первичной пункции (у больных с высокой ПИН)**

Срок выполнения повторной биопсии	Число выявленных случаев рака
3-4 недели	6/11(54,5%)
3 месяца	4/9 (44,4%)
6 месяцев	6/11(54,5%)

12 месяцев	4/8 (50%)
Всего 20/39 (51,3%)	

Мы сравнили вероятность обнаружения рака предстательной железы при повторной биопсии у больных с ПИН высокой степени, а также при сочетании высокой ПИН с наличием фокусов атипии желез простаты.

Как уже упоминалось выше, повторная биопсия простаты была выполнена 39 пациентам с ПИН высокой степени при первичном исследовании, в том числе у 14 (35,9%) больных обнаружена ПИН в сочетании с атипией желез и у 25 (64,1 %) — высокая ПИН без атипии. Результаты повторной биопсии простаты в указанных двух группах пациентов приведены в [таблице 14](#).

**Таблица 14**

**Выявляемость рака простаты у пациентов с высокой ПИН в зависимости от наличия сопутствующей атипии желез**

Результат первичной биопсии	Число выявленных случаев рака при повторной биопсии
Высокая ПИН + фокусы атипии желез	11/14(78,6%)
Высокая ПИН	9/25 (36%)

Пациентам с высокой ПИН в сочетании с атипией желез биопсия выполнялась из 12 или 18 точек ([табл. 15](#)).

**Таблица 15**

**Выявляемость рака простаты при различном числе точек при повторной биопсии у пациентов с ПИН высокой степени в сочетании с атипией желез**

Показатель	Число точек при биопсии	
	12	18
Число пациентов	6	8
Число выявленных случаев рака (%)	4 (66,7%)	7 (87,5%)

Таким образом, из 39 пациентов с высокой ПИН при первичном исследовании при повторной биопсии рак простаты был выявлен у 20 человек из 39 (51,3%). Не было отмечено четкой зависимости между уровнем простат-специфического антигена и частотой выявляемости аденокарциномы простаты. При раздельном размещении полученных фрагментов ткани мы не выявили также изолированного поражения переходной зоны ни в одном из случаев. Возможно, пункция переходной зоны показана при выполнении биопсии в 3-й раз или более — для уточнения данного аспекта необходимо проведение дополнительных исследований.

При увеличении числа получаемых столбиков ткани с 12 до 18 выявляемость рака простаты составила 50, 55,5; 44,4 и 54,5% соответственно (различие оказалось статистически недостоверным). Исходя из полученных данных, можно было бы

предположить, что в связи с отсутствием существенной динамики в выявляемости рака простаты при увеличении числа пункций с 12 до 18 достаточно во всех случаях взять только 12 кусочков. Однако если при первичном исследовании было получено 18 столбиков ткани (гистологическое заключение — например, «железистая гиперплазия» или «высокая ПИН»), было бы неправильным считать достаточным и адекватным выполнение повторной биопсии из 12 точек. На наш взгляд, в настоящее время трудно сформулировать одинаковые рекомендации для всех пациентов; по всей вероятности, в каждом конкретном случае вопрос должен решаться индивидуально, на основании целого комплекса признаков — возраста пациента, уровня ПСА, соотношения свободный/общий ПСА, плотности ПСА, объема простаты и т. д.

Отмечено также, что наличие у пациентов ПИН высокой степени в сочетании с атипией желез является фактором еще более высокого риска выявления рака простаты — в нашем исследовании 78,6%.

У больных этой группы наибольшее число злокачественных опухолей простаты диагностировано при биопсии из 18 точек, хотя число наблюдений в данном случае относительно невелико.

Повторная биопсия выполнялась в разные сроки после первичной пункции. При ее проведении через 1, 3, 6 и 12 мес не обнаружено существенной разницы в частоте выявляемости злокачественной опухоли предстательной железы. С учетом того, что ПИН высокой степени во всем мире считают наиболее специфичным «маркером» наличия рака простаты, полученные нами данные позволяют предположить, что к моменту выявления тяжелой ПИН у большинства пациентов в простате уже имелся опухолевый процесс, который был по какой-то причине пропущен при первой биопсии. Таким образом, нам представляется, что у пациентов с высокой ПИН оправдано проведение повторной биопсии простаты в ранние сроки.

### **Клинический пример**

У пациента Б., 66 лет, при секстантной биопсии простаты, выполненной в одной из больниц г. Москвы в связи с повышением ПСА до 8,82 нг/мл, диагностировано наличие ПИН высокой степени в обеих долях простаты (объем железы 40 см<sup>3</sup>, ректально — плотный участок 7 мм в правой доле). Спустя 3 мес больной обратился в клинику урологии МГМСУ (ПСА составлял 8,65 нг/мл), где при биопсии из 12 точек в двух фрагментах ткани из правой доли обнаружена микроацинарная аденокарцинома 7 (3+4) баллов по Глисону (клиническая стадия T2aNxM0). Пациенту была выполнена радикальная простатэктомия (окончательный диагноз рак простаты pT2aN0M0).

### **6.2. Повторная биопсия простаты у пациентов с изолированным повышением ПСА или при сочетании увеличения ПСА с суспициозными результатами пальцевого ректального исследования**

Средний уровень ПСА у обследованных нами 15 пациентов этой группы составил 18,2 нг/мл, средний возраст 67,4 года, срок выполнения повторной биопсии — от 3 мес до 1 года. Основные характеристики пациентов приведены в таблицах [16](#), [17](#) и [18](#).

#### **Таблица 16**

**Данные о пациентах, перенесших повторную биопсию простаты в связи с повышенным ПСА или наличием пальпаторных изменений предстательной железы**

ПСА	Число пациентов	Выявленные случаи рака	Место обнаружения рака
4—10 нг/мл	5	1	1 — периферическая зона
10-20 нг/мл	6	2	1 - периферическая зона 2 - периферическая зона + секстантная биопсия
Более 20 нг/мл	4	3	2 - периферическая зона 1 - периферическая зона + переходная зона

**Таблица 17**

### Морфологические результаты повторных биопсий

Гистологическое заключение	Число пациентов
Рак простаты	6 (40%)
Высокая ПИН	2 (13,3%)
Низкая ПИН	2 (13,3%)
Доброкачественная гиперплазия простаты	5 (33,4%)

**Таблица 18**

### Выявляемость рака простаты в зависимости от различного числа точек при биопсии

Число точек при биопсии	Выявленные случаи рака
12	2 из 6 (33,3%)
18	4 из 9 (44,4%)

Таким образом, повторная биопсия простаты в связи с изолированным повышением ПСА или сочетанием увеличения ПСА и суспенциозных результатов пальцевого ректального исследования проведена нами у 15 пациентов (рак диагностирован у 40% больных). Число относящихся к этой категории пациентов невелико, хотя повторная биопсия была рекомендована нами в значительно большем числе случаев.

Здесь можно привести интересный факт, что по данным O'Dowd с соавт. [322] из 81905 (!) человек с отсутствием рака при первой биопсии повторное исследование в течение 1 года было проведено лишь у 7,8% мужчин.

По нашему мнению, пациенты с изолированным повышением ПСА и/или с наличием изменений простаты при пальцевом ректальном исследовании, у которых при первой биопсии не было выявлено наличия злокачественной опухоли простаты, в дальнейшем составляют «группу риска» в отношении обнаружения рака.

## 7. РОЛЬ РАЗЛИЧНЫХ ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ НАХОДОК ПРИ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Для увеличения диагностической и прогностической ценности биопсии предстательной железы при описании морфологом гистологического материала обязательно должно быть указано число столбиков ткани, в которых обнаружены раковые клетки (так называемые positive core) [39, 266]. Число позитивных столбиков коррелирует с рядом прогностически важных факторов, включающих экстрапростатический рост опухоли, инвазию семенных пузырьков, объем опухоли и сумму баллов по Глисон, послеоперационную безрецидивную выживаемость и др. [60, 103, 409, 432] (табл. 19 и 20).

**Таблица 19**

**Зависимость между между числом позитивных столбиков тканей и вероятностью экстракапсулярной инвазии**

Число позитивных столбиков	Случаи экстракапсулярной инвазии, %				
	P.R.Peller и соавт. [349]	H.Huland и соавт. [214]	V.Ravery и соавт. [363]	M.L.Wills и соавт. [475]	R.A.Badalament и соавт. [33]
1	10	-	-	38	40
2	33	-	-	38	47
3	38	-	-	60	54
<4	-	-	44	-	-
4	77	-	-	-	69
>4	-	-	70	75	-
5	100	-	-	-	63
5-6	-	83	-	-	-
6	83	-	-	-	100

**Таблица 20**

**Зависимость между суммой баллов по Бшсону, числом позитивных столбиков ткани, распространенностью опухолевого поражения и отсутствием роста рака за пределы капсулы простаты**

Сумма баллов по Глисон	Число позитивных столбиков	Двустороннее поражение	Число опухолей, не выходящих за пределы капсулы
<6	<2	-	69% (40/58)
<6	>2	-	48% (10/21)
<6	2	Нет	87% (14/16)
<6	2	Да	50% (4/8)
>7	1	-	57% (8/14)
>7	>1	-	10% (2/20)

Другой важный показатель — процент обнаруженной опухолевой ткани, рассчитываемый как отношение длины пораженных опухолью участков (в миллиметрах) к общей длине всех столбиков образца [149, 454]. Установлено, что этот параметр также коррелирует с вероятностью экстракапсулярной инвазии ([табл. 21](#)).

**Таблица 21**

**Вероятность распространения рака простаты за пределы капсулы в зависимости от объема обнаруженной опухолевой ткани**

Авторы	Объем пораженной опухолью ткани (%)	Частота экстрапростатического роста (%)
V.Ravery и соавт. [364]	<10	27
	>10	71
R.A.Badalaraent и соавт. [33]	Ткань каудальной части простаты:	
	<5	26%
	>5	44%
	Ткань апикальной части простаты:	
	<5	19
	>5	37

Одновременное определение числа позитивных столбиков и объема (в %) пораженной опухолью ткани позволяет повысить вероятность дооперационной диагностики метастазов в лимфатических узлах до 87% (при специфичности 93%) [199]. При наличии в биопсийном материале билатеральной опухоли частота обнаружения позитивного края после радикальной простатэктомии составляет 32%, тогда как при одностороннем процессе - только 19% [127].

V.Tombal и соавт. [455] считают, что суммарное число позитивных столбиков не может четко указывать на наличие экстракапсулярной инвазии. По мнению этих же авторов, объем (в %) пораженной опухолью ткани имеет прогностическое значение только, если составляет менее 12,5% (18% pT3) или более 75% (100% pT3). Обнаружена также зависимость между числом так называемых «позитивных зон» при биопсии и частотой pT3. Кроме того, если по результатам биопсии рак выявляется в двух зонах, не являющихся соседними (например, базальная и правая апикальная), частота pT3 возрастает до 76%.

Если большое число вовлеченных в опухоль столбиков ткани простаты с высокой долей вероятности свидетельствует об относительно больших размерах опухоли, то наличие рака в 1—2 кусочках не означает, к сожалению, что опухоль имеет маленький объем. По данным M.R.Curr и соавт. [118], среди пациентов с объемом опухолевой ткани до 30% по результатам биопсии средний размер рака по результатам радикальной простатэктомии составлял 6,1 см<sup>3</sup> (0,19-16,8 см<sup>3</sup>).

У пациентов с показателем Глисона <6 и длиной участка опухоли менее 3 мм при биопсии вероятность наличия опухоли объемом более 0,5 см<sup>3</sup> составляет 59%, при длине

пораженного раком участка менее 2 мм риск экстракапсулярной инвазии 26%, при длине до 3 мм - 52% [366].

М.Оhori и соавт. [332] сравнили результаты биопсии предстательной железы с уровнем последующей 5-летней безрецидивной выживаемости у 329 пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, и привели следующие данные ([табл. 22](#)).

**Таблица 22**

**Зависимость между различными морфологическими результатами при биопсии простаты и последующей 5-летней безрецидивной выживаемостью после радикальной простатэктомии**

Показатель	Число пациентов	5-летняя безрецидивная выживаемость, %
Максимальная длина ткани опухоли <1 мм	54	98±5
Максимальная длина ткани опухоли >10 мм	29	57±12
Общая длина опухолевой ткани <10 мм	220	90±6
Общая длина опухолевой ткани >20 мм	52	60±16
Объем пораженной опухолью ткани <10%	182	94±4
Объем пораженной опухолью ткани >30%	42	59±16
<2 позитивных столбиков	186	94±4
>6 позитивных столбиков	36	53±20
Сумма баллов по Глисону <7	225	90±5
Сумма баллов по Глисону >7	104	68±12
Одностороннее поражение	219	88±6
Двустороннее поражение	100	75±10
Всего	329	84±5

В заключение авторы отмечают, что наибольшее прогностическое значение при биопсии имеют число пораженных опухолью столбиков ткани, показатель Глисона, объем (в %) опухолевой ткани и уровень ПСА.

Аденокарцинома простаты распространяется за пределы капсулы железы главным образом посредством инвазии перинеуральных пространств, поэтому микроскопическое обнаружение перинеуральной инвазии также является исключительно важным

фактором. А. J. Egan и D. J. Bostwick [148, 149] показано, что при наличии в биопсийном материале перинеуральной инвазии, которая встречается в среднем в 38% биопсий, уровень выявленного в результате радикальной простатэктомии экстрапростатического распространения опухоли составлял от 61 до 93% (в среднем 77%). В другом исследовании [41] у пациентов с обнаруженной по результатам радикальной операции

экстракапсулярной инвазией рака простаты при пересмотре замороженного первичного биопсийного материала было выявлено значительное число пропущенных случаев периневрального роста опухоли.

Некоторые авторы [40] считают периневральную инвазию 100% признаком поражения регионарных лимфатических узлов, однако для подтверждения данного тезиса необходимы дополнительные данные. В последние годы было указано также на важность наличия в биопсийной ткани участков повышенной микрососудистой плотности (microvessel density — MVD). Будучи проявлением ангионеогенеза в опухолевой ткани, указанные морфологические изменения свидетельствуют о более высоком риске опухолевой прогрессии.

Аналогичные данные имеются относительно ploидности ДНК в опухолевых клетках, однако, как и показатель микрососудистой плотности, этот параметр не получил широкого распространения вследствие небольшого числа клинических наблюдений; для подтверждения их диагностической ценности необходимы дополнительные исследования [254].

В гистологическом заключении клиницист может встретить термин «атипическая аденоматозная гиперплазия» или формулировку «ткань простаты с атипическими железами». Так бывает при обнаружении патоморфологом мелких ацинарных структур, подозрительных по своему строению на аденокарциному, однако ряд причин не позволяет точно установить диагноз «рак простаты». J.I.Epstein [166] выделяет следующие причины выявления «атипической гиперплазии»:

- *ограниченное число желез с минимальными признаками атипии;*
- *аденоз (так называемая «маска рака»);*
- *ПИН высокой степени, трудно отличимая от рака;*
- *участки атрофии желез;*
- *воспалительный процесс в простате, приводящий к реактивной атипии;*
- *артефакты.*

По данным того же автора, атипические участки выявляются в 3—5% биопсийных образцов. Риск обнаружения рака простаты у таких пациентов при повторной биопсии составляет 50%, поэтому всем больным с указанием на наличие участков атипии показано выполнение повторной биопсии простаты независимо от уровня ПСА [41, 132].

## **8. РАЗМЕЩЕНИЕ И ФИКСАЦИЯ БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА**

Для повышения диагностической ценности биопсии предстательной железы рекомендуется помещать материал всех стандартных секстантных биопсий в 6 нумерованных контейнеров [166, 383]. Если при первичной биопсии в каком-либо отделе простаты был получен участок атипии, то при повторном исследовании рекомендуется взятие 3 столбиков ткани из того же отдела, 2 из прилежащих к нему отделов и по 1 столбику из остальных. Указанное помещение фрагментов ткани простаты в разные контейнеры часто не проводится, поскольку при этом значительно возрастают стоимость и трудоемкость оценки результатов биопсии [16, 82].

Применение аналогичной методики по отдельному размещению всех полученных столбиков ткани простаты целесообразно и при большем количестве образцов ткани [202]. Следует отметить, однако, что данная методика полезна у пациентов, которые могут претендовать на радикальное оперативное лечение; если же изначально предполагается

проведение, например, гормональной терапии, биопсийный материал достаточно разделить на 2 части — правая и левая доли [390].

Н. Rogatsch и соавт. [384] предложили новый метод фиксации столбиков ткани простаты непосредственно после биопсии, который, по их данным, привел к существенному улучшению выявляемости рака предстательной железы. Авторы отмечали увеличение средней длины отдельных полученных столбиков (14,1 мм против 8,6 мм), возрастание суммарной длины взятых образцов (126,5 мм против 93,9 мм) и большее число вовлеченных в опухолевый процесс кусочков (2,9 против 2,4) по сравнению с контрольной группой. Кроме того, наблюдалось меньшее число фокусов атипии и случаев, когда рак обнаруживался только в 1 столбике ткани. Метод представляется весьма перспективным, однако широкого распространения пока не получил.

Таким образом, по результатам даже стандартной секстантной биопсии простаты можно получить большой объем исключительно важной для пациента информации, влияющей на диагноз, выбор метода лечения и прогноз [1]. Для адекватной оценки результатов биопсии необходимо тесное сотрудничество клиницистов и морфологов, являющееся залогом успешного лечения пациентов.

## **9. ОСЛОЖНЕНИЯ ТРАНСРЕКТАЛЬНОЙ БИОПСИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

После завершения биопсии простаты необходимо убедиться в отсутствии продолжающегося кровотечения из прямой кишки или уретры и обратить особое внимание пациента на возможные негативные проявления вследствие биопсии простаты. При амбулаторном выполнении биопсии пациент обязательно должен знать, куда он может обратиться за экстренной помощью при возникновении серьезного осложнения.

В целом частота встречаемости серьезных осложнений невелика и составляет, по данным зарубежных авторов, около 2% [23]. Наиболее серьезным осложнением является бактериемия, которая может сопровождаться септициемией с витальным риском вследствие септического шока при отсутствии немедленной адекватной парентеральной антибиотикотерапии. Возможно также возникновение острого простатита с общими проявлениями (лихорадка, озноб) и симптомами нижних мочевых путей (учащенное, малообъемное, резко болезненное мочеиспускание).

Риск развития серьезных осложнений снижается при проведении профилактической антибактериальной терапии (см. выше). При появлении гипертермии выше 38,5°C, озноба, при ухудшении общего состояния, выраженной дизурии больной должен быть госпитализирован для проведения парентерального лечения двумя антибактериальными препаратами.

Осложнения типа ректоррагии, гематурии и гемоспермии встречаются довольно часто. Выделение крови из прямой кишки и примесь крови в моче, как правило, проходят в течение нескольких часов, но могут сохраняться и несколько дней, а гемоспермия — несколько недель.

При интенсивном выделении крови из прямой кишки в ходе биопсии рекомендуется легкая компрессия простаты ультразвуковым датчиком на 5—10 мин или кратковременный массаж предстательной железы пальцем с последующей возможной установкой тампона в прямую кишку на несколько часов. При сохраняющейся

ректором в прямую кишку вводят катетер Фолея (с баллоном, наполненным до 20 мл) и фиксируют в натяжении.

Необходимость наложения швов на кровоточащий сосуд стенки прямой кишки или уретроцистоскопия для удаления сгустков крови из мочевого пузыря после перенесенной биопсии простаты считаются казуистикой.

При проведении биопсий в клинике урологии МГМСУ и при изучении диагностической ценности расширенной методики биопсии простаты в ряде случаев мы также наблюдали различные осложнения (табл. 23). У одного и того же пациента могло встречаться более одного осложнения, поэтому сумма их превышает 100%.

**Таблица 23**

**Осложнения, наблюдавшиеся вследствие выполнения трансректальной биопсии предстательной железы в соответствии с числом взятых столбиков тканей**

Показатель	Число пункций при биопсии							Всего
	6	8	10	12	14	16	18	
Число пациентов	88	88	60	60	58	64	68	486
Гематурия	26 29,5%	26 29,5%	18 30%	19 31,7%	20 34,5%	24 37,5%	26 38,2%	159 32,7%
Гемоспермия	21 23,9%	22 25%	16 26,7%	15 25%	16 27,6%	19 29,6%	22 32,3%	131 27%
Боли в области промежности и прямой кишки	35 39,8%	33 37,5%	24 40%	23 38,3%	23 39,7%	26 40,6%	24 35,3%	188 38,7%
Острый простатит (или обострение хронического) .	8 9,1%	7 8%	5 8,3%	6 10%	6 10,3%	7 10,9%	8 11,8%	47 9,7%
Острый орхоэпидидимит	1 1,1%	-	1 1,7%	2 3,3%	-	1 1,6%	1 1,5%	6 1,2%
Острая задержка мочеиспускания	1 1,1%	1 1,1%	-	1 1,7%	1 1,7%	2 3,1%	1 1,5%	7 1,4%
Кровотечение из прямой кишки (более 6 часов)		2 2,3%	3 5%		3 5,2%		2 2,9%	10 2,1%
Потеря сознания во время биопсии	-	1 1,1%	1 1,7%	-	1 1,7%	1 1,6%	-	4 0,8%

Все осложнения мы условно разделили на незначительные (гематурия, гемоспермия, боли в области промежности и прямой кишки различной степени выраженности) и серьезные

(простатит, орхоэпидидимит, острая задержка мочеиспускания, кровотечение из прямой кишки, потеря сознания во время биопсии).

Все серьезные осложнения были купированы в течение 3—14 дней. Через 4 нед после биопсии проводился опрос всех пациентов с незначительными осложнениями с целью выяснить, насколько сильно имевшиеся осложнения их беспокоили (пациентам предлагалось отнести осложнение к причиняющим незначительное, умеренно выраженное или сильное беспокойство: результаты опроса представлены в [таблице 24](#)).

**Таблица 24**

**Число пациентов, которым имеющиеся осложнения доставили умеренно выраженное или сильное беспокойство (через 4 недели после биопсии)**

Осложнение	Число точек при биопсии							Всего
	6	8	10	12	14	16	18	
	Число пациентов							
Гематурия	4/26	3/26	3/18	3/19	3/20	3/24	4/26	23/159
	15,4%	11,5%	16,6%	15,8%	15%	12,5%	15,4%	14,5%
Гемоспермия	5/21	5/22	3/16	3/15	3/16	4/19	5/22	28/131
	23,8%	22,7%	18,8%	20%	18,8%	21,1%	22,7%	21,4%
Боли в промежности и прямой кишке	6/35	6/33	5/24	4/23	5/23	5/26	4/24	35/188
	17,1%	18,2%	20,8%	17,4%	21,7%	19,2%	16,7%	18,6%

Таким образом, число серьезных осложнений в нашем исследовании было невелико, какой-либо связи с числом пункций простаты при биопсии мы не отметили. Среди серьезных осложнений обращает на себя внимание острый простатит (или обострение хронического), наблюдавшийся в среднем в 9,7% случаев. На наш взгляд, несколько большая частота его встречаемости по сравнению с данными зарубежных авторов [23] объясняется не всегда адекватной профилактической антибактериальной терапией, что связано главным образом с рядом социально-экономических факторов. Среди незначительных осложнений при увеличении количества пункций простаты с 6 до 18 зафиксирован статистически достоверный рост встречаемости гематурии (с 29,5 до 38,2%) и гемоспермии (с 23,9 до 32,3%). В то же время необходимо отметить, что оба указанных осложнения в большинстве случаев регистрировались только со слов пациента, т.е. оценка их частоты основана на субъективных данных.

Также интересным представляется факт, что через 4 нед после биопсии число пациентов, посчитавших имевшиеся осложнения доставившими умеренно выраженное или сильное беспокойство, оказалось примерно одинаковым во всех группах, т.е. не зависящим от количества пункций простаты.

## 10. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Широкое распространение рака предстательной железы делает его важной социальной проблемой современности. Трансректальная биопсия предстательной железы является завершающим этапом

диагностики рака простаты, позволяющим своевременно начать адекватное лечение, избавив большое число относительно молодых и трудоспособных мужчин от злокачественной опухоли простаты путем радикальной операции. Учитывая неудовлетворенность многих урологов стандартной «секстантной» биопсией простаты, во всем мире проводятся многочисленные исследования по модификации ее методики, повышению диагностической и прогностической ценности. Несмотря на вышеизложенное, остаются вопросы, ответы на которые до настоящего времени окончательно не сформулированы: обсуждаются оптимальное количество образцов ткани, необходимое для адекватного выявления рака предстательной железы, целесообразность биопсии переходной зоны и латеральных отделов простаты, показания к повторной биопсии в зависимости от гистоморфологических находок первичного исследования, методики местной анестезии и многие другие нюансы. Практически на каждом международном конгрессе применительно к биопсии простаты обсуждаются три основных вопроса: «When? Whom? How much?» («Когда брать? Кому брать? Сколько брать?»).

Очевидная актуальность проблемы ранней диагностики и, соответственно, адекватного лечения рака предстательной железы и клиническая значимость биопсии простаты с этой точки зрения побудили нас провести собственное исследование по данной проблеме, результаты которого вместе с данными литературы приведены в настоящей монографии.

Безусловно, многие аспекты, касающиеся биопсии простаты, остаются не до конца ясными и порождают научные споры, объективных и четких ответов на которые пока нет.

Мы, в свою очередь, надеемся, что написанная на основании мирового опыта и собственных данных монография позволила прояснить ряд вопросов и окажется полезной для практикующих врачей.

## **Приложение 1**

*Клиника урологии Московского  
государственного медико-  
стоматологического университета*

### **Информация для пациентов, которым предстоит трансректальная биопсия предстательной железы в амбулаторных условиях**

Методика трансректальной биопсии предстательной железы заключается в том, что при помощи специальной высокоскоростной автоматической иглы (так называемого «биопсийного пистолета») через прямую кишку берутся нитевидные кусочки ткани простаты, которые впоследствии отправляются на морфологическое исследование. Как правило, биопсия хорошо переносится пациентами и может выполняться без специального обезболивания. Однако, чтобы свести к минимуму неприятные ощущения, которые Вы можете испытывать, мы используем введение в прямую кишку геля с 2% лидокаином за несколько минут до начала биопсии. В зависимости от Вашего возраста, уровня простат-специфического антигена (ПСА) и ряда других факторов во время биопсии у Вас будет взято от 6 до 18 кусочков ткани предстательной железы.

*Перед биопсией простаты, пожалуйста, следуйте следующим рекомендациям:*

1. В течение 7 дней до биопсии не принимайте следующие лекарства: аспирин или аспиринсодержащие препараты, гепарин, неодикумарин, фепромарон, синкумар, фенилин или другие средства, влияющие на свертываемость крови. Если у Вас когда-либо имели место нарушения свертывающей системы крови (длительное кровотечение после удаления зуба, образование подкожных кровоизлияний или гематом после незначительных ударов и травм и др.), обязательно заранее сообщите об этом Вашему врачу.

За 3 дня до биопсии необходимо также прекратить прием противовоспалительных препаратов: ибупрофена, бутадиона, метиндола, ортофена, вольтарена, диклофенака, индометацина и т.п.

Возобновить прием вышеуказанных препаратов Вы сможете через 2-3 дня после биопсии при благоприятном течении. При наличии каких-либо сомнений относительно того или иного препарата обязательно проконсультируйтесь заранее с Вашим врачом.

2. Вечером накануне биопсии и утром в день исследования сделайте себе очистительную клизму.

3. После биопсии в течение 3-5 дней Вам будет назначен таблетированный антибиотик. В некоторых случаях непосредственно после манипуляции выполняется внутримышечная инъекция антибиотика. Заранее сообщите Вашему врачу о случаях имевшейся ранее аллергии на лекарства; если в течение последних 3-4 месяцев Вы принимали какие-либо антибактериальные препараты, уточните их названия.

4. Оптимальным (но не строго обязательным) является вариант, если после завершения биопсии кто-либо отвезет Вас домой на машине.

5. Остаток дня лучше провести дома: избегайте заниматься активной физической деятельностью. Не рекомендуется ходьба по лестнице, плавание и т.п. На следующий день Вы можете вернуться к своему обычному образу жизни. Пока Вы принимаете антибиотик, не употребляйте алкоголь.

6. Утром в день проведения биопсии не завтракайте; можно выпить 200-250 мл жидкости. После завершения биопсии Вы можете вернуться к своему обычному режиму приема пищи; если Вы не страдаете заболеваниями, при которых ограничен прием жидкости, до вечера выпейте 2500-3000 мл воды, чая, сока и т.д.

7. По окончании биопсии врач может ввести Вам в прямую кишку небольшой марлевый тампон, обработанный анестезирующим гелем и дезинфицирующим раствором. Конец тампона, находящийся снаружи, целесообразно закрывать чистой салфеткой. Утром следующего дня самостоятельно удалите тампон путем подтягивания за свободный конец. Если вечером в день биопсии у Вас возникнет позыв к дефекации (что бывает редко после выполненных очистительных клизм), тампон выйдет самостоятельно вместе с калом. Устанавливать новый тампон нет необходимости.

*После трансректальной биопсии предстательной железы в небольшом проценте случаев могут встречаться осложнения.*

Наиболее часто отмечаются примесь крови в моче (гематурия), кровотечение из прямой кишки, различные расстройства мочеиспускания (боли и рези в уретре и промежности при мочеиспускании, острая задержка мочеиспускания и др.), развитие инфекционного

процесса в предстательной железе (острый простатит), примесь крови в сперме (гемоспермия).

Гематурия и кровотечение из прямой кишки проходят, как правило, в течение 1—2 дней. При возникновении острой задержки мочеиспускания производится установка уретрального катетера в мочевой пузырь (обычно, также на 1—2 дня). Развитие острого простатита (или обострения хронического воспалительного процесса) может потребовать усиления антибактериальной терапии. Гемоспермия в некоторых случаях может сохраняться несколько недель.

При появлении вышеперечисленных осложнений Вам необходимо связаться с Вашим врачом; если по каким-либо причинам Вы не можете с ним связаться, обратитесь к дежурному урологу приемного отделения ГKB №50 или в ближайший урологический стационар.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что указанные осложнения встречаются относительно редко. При возникновении серьезных осложнений пациент госпитализируется в урологический стационар для проведения соответствующей терапии.

Заключение от патоморфолога о результатах биопсии можно ожидать через 2—7 дней (в зависимости от того, где выполняется гистологическое исследование). Узнать результат биопсии и согласовать с врачом Ваши дальнейшие действия Вы сможете по телефону.

После получения результатов биопсии Вам будет предложено соответствующее лечение или динамическое наблюдение; в некоторых случаях через определенное время может потребоваться выполнение повторной биопсии предстательной железы. Речь идет о Вашем здоровье, поэтому будьте, пожалуйста, внимательны к рекомендациям Вашего врача.

Я, даю свое согласие на выполнение мне трансректальной биопсии предстательной железы.

С ходом операции ознакомлен, о возможных осложнениях предупрежден.

Дата

Подпись

## **Приложение 2**

*Клиника урологии Московского  
государственного медико-  
стоматологического университета*

*Городская клиническая больница №50*

### **Информация для пациентов, которым предстоит трансректальная биопсия предстательной железы в условиях стационара**

Методика трансректальной биопсии предстательной железы заключается в том, что при помощи специальной высокоскоростной автоматической иглы (так называемого

«биопсийного пистолета») через прямую кишку берутся нитевидные кусочки ткани простаты, которые впоследствии отправляются на морфологическое исследование. Как правило, биопсия хорошо переносится пациентами и может выполняться без специального обезболивания. Однако, чтобы свести к минимуму неприятные ощущения, которые Вы можете испытывать, мы используем введение в прямую кишку геля с 2% лидокаином за несколько минут до начала биопсии. В зависимости от Вашего возраста, уровня простат-специфического антигена (ПСА) и ряда других факторов во время биопсии у Вас будет взято от 6 до 18 кусочков ткани предстательной железы.

*Перед биопсией простаты, пожалуйста, следуйте следующим рекомендациям:*

1. В течение 7 дней до биопсии не принимайте следующие лекарства: аспирин или аспиринсодержащие препараты, гепарин, неодикумарин, фепромарон, синкумар, фенилин или другие средства, влияющие на свертываемость крови. Если у Вас когда-либо имели место нарушения свертывающей системы крови (длительное кровотечение после удаления зуба, образование подкожных кровоизлияний или гематом после незначительных ударов и травм и др.), обязательно заранее сообщите об этом Вашему врачу.

За 3 дня до биопсии необходимо также прекратить прием противовоспалительных препаратов: ибупрофена, бутадiona, метиндола, ортофена, вольтарена, диклофенака, индометацина и т.п.

Возобновить прием вышеуказанных препаратов Вы сможете через 2—3 дня после биопсии при благоприятном течении. При наличии каких-либо сомнений относительно того или иного препарата обязательно проконсультируйтесь заранее с Вашим врачом.

2. Вечером накануне биопсии и утром в день исследования медсестра сделает Вам очистительную клизму.

3. После биопсии в течение 3—5 дней Вам будет назначен антибиотик в виде таблеток или инъекций (уколов).

Заранее сообщите Вашему врачу о случаях имевшейся ранее аллергии на лекарства; если в течение последних 3—4 месяцев Вы принимали какие-либо антибактериальные препараты, уточните их названия.

4. Утром в день проведения биопсии Вы получите пеленку.

5. Остаток дня лучше провести спокойно: не рекомендуется ходьба по лестнице, длительные прогулки и т.п. На следующий день Вы можете вернуться к своему обычному образу жизни. Пока Вы принимаете антибиотик, не употребляйте алкоголь.

6. Утром в день биопсии не завтракайте; можно выпить 200—250 мл жидкости. После завершения биопсии Вы можете вернуться к своему обычному режиму приема пищи; если Вы не страдаете заболеваниями, при которых ограничен прием жидкости, до вечера выпейте 2500—3000 мл воды, чая, сока и т.п.

7. По окончании биопсии врач может ввести Вам в прямую кишку небольшой марлевый тампон, обработанный анестезирующим гелем и дезинфицирующим раствором. Конец тампона, находящийся снаружи, целесообразно закрывать чистой салфеткой. Утром следующего дня самостоятельно удалите тампон путем подтягивания за свободный конец.

Если вечером в день биопсии у Вас возникнет позыв к дефекации (что бывает редко после выполненных очистительных клизм), тампон выйдет самостоятельно вместе с калом. Устанавливать новый тампон нет необходимости.

*После трансректальной биопсии предстательной железы в небольшом проценте случаев могут встречаться осложнения.*

Наиболее часто отмечаются примесь крови в моче (гематурия), кровотечение из прямой кишки, различные расстройства мочеиспускания (боли и рези в уретре и промежности при мочеиспускании, острая задержка мочеиспускания и др.), развитие инфекционного процесса в предстательной железе (острый простатит), примесь крови в сперме (гемоспермия).

Гематурия и кровотечение из прямой кишки проходят, как правило, в течение 1—2 дней. При возникновении острой задержки мочеиспускания производится установка уретрального катетера в мочевой пузырь (обычно, также на 1—2 дня). Развитие острого простатита (или обострение хронического воспалительного процесса) может потребовать усиления антибактериальной терапии. Гемоспермия в некоторых случаях может сохраняться несколько недель.

При появлении вышеперечисленных осложнений Вам необходимо обратиться к Вашему лечащему врачу или (в вечернее время) к дежурному урологу.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что указанные осложнения встречаются относительно редко. При возникновении серьезных осложнений проводится соответствующая терапия.

Заключение от патоморфолога о результатах биопсии можно ожидать через 2—7 дней (в зависимости от того, где выполняется гистологическое исследование). Узнать результат биопсии Вы сможете у Вашего лечащего врача.

После получения результатов биопсии Вам будет предложено соответствующее лечение или динамическое наблюдение; в некоторых случаях через определенное время может потребоваться выполнение повторной биопсии предстательной железы.

Речь идет о Вашем здоровье, поэтому будьте, пожалуйста, внимательны к рекомендациям Вашего врача.

Я, даю свое согласие на выполнение мне трансректальной биопсии предстательной железы.

С ходом операции ознакомлен, о возможных осложнениях предупрежден.

Дата

Подпись

## **ЛИТЕРАТУРА**

1. Гориловский Л.М., Велигура В.И., Вязенкин С. М. и др. Морфологическая характеристика рака предстательной железы по результатам биопсии. — Материалы Пленума правления Российского общества урологов. — Омск, 1999. — С. 54.

2. **Грачева Л.С.** Выявление и предоперационный прогноз клинически незначимого рака предстательной железы // РМЖ. — Т. 5. — №4- 1997.
3. **Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.А.** Простат-специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. — М.: МЕДпресс, 1999.
4. **Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Степанов В.П., Крохотина Л.В.** Дифференциальная диагностика опухолей предстательной железы с помощью определения уровня простат-специфического антигена сыворотки крови. — М., 2000.
5. **Мазо Е.Б., Мешков В.В.** Клинические, лабораторные и морфологические особенности предрака предстательной железы//Урол. и нефрол. - 1999. - №4. - С. 49.
6. **Мазо Е.Б., Мешков В.В.** Простатическая интраэпителиальная неоплазия: Пособие для врачей. — М.: Гэотар-Мед, 2001.
7. **Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б.** Рак предстательной железы. -М., 1999.
8. **Мешков В.В.** Клинические, лабораторные и морфологические особенности простатической интраэпителиальной неоплазии: Автореф. дис. канд. мед. наук. — М., 2001.
9. **Петров С. В., Велиев Е.И., Харитонов П.Н.** Сопоставление эффективности различных методик трансректальной мультифокальной пункционной биопсии предстательной железы под ультразвуковым контролем. — Современные возможности и новые направления в диагностике и лечении рака почки, мочевого пузыря, предстательной железы: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. — Уфа: Здравсохранение Башкортостана, 2001. — С. 88-89.
10. **Пушкарь Д.Ю.** Радикальная простатэктомия. — М.: МЕДпресс-информ, 2002.
11. **Степанов В.Н., Франк Г.А., Джиоев Р.Р.** Интраэпителиальная неоплазия простаты // Урол. и нефрол. - 1999. - №1. - С. 16-19.
12. **Федосенко К.В., Прочуханова А.Р., Прочуханов Р.А.** Экспертная автоматизированная система диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований эндометрия и предстательной железы: Пособие для врачей / Под ред. Г.Б.Ковальского. - СПб, 2000. - С. 16-22.
13. **Шульпекова Ю.** Рак предстательной железы // РМЖ. —1999.-Т. 7-№10.
14. **Aamink R.G., Detarosette J.J., Huynen A.L. et al.** Standardized assessment to enhance the diagnostic value of prostate volume: Correlation with prostate-specific antigen levels // Prostate. - 1996. - Vol. 29. - P. 327-333.
15. **Alavi A.S., Solov/ay M.S., Vaidya A. et al.** Local anesthesia for ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial comparing 2 methods//J. Urol. - 2001.-Vol. 166.-P. 1343-1345.
16. **Allen E.A., Kahane H, Epstein J.I.** Repeat biopsy strategies for men with atypical diagnoses on initial prostate needle biopsy // Urology. -1998.-Vol. 52.-P. 803-807.

17. **Agha A.H., Schechter E., Roy J.B. et al.** Prostate specific antigen is metabolized in the liver // *J. Urol. (Baltimore)*. - 1996. - Vol. 155. -P. 1332-1335.
18. **Akdas A., Tarean T., Turkeri L. et al.** The impact of prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer when serum prostatespecific antigen levels are less than 10 ng/ml // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 29.-P. 189-192.
19. **Alexander E.E., Qian J.Q., Wollan P.C. et al.** Prostatic intraepithelial neoplasia does not appear to raise serum prostate-specific antigen concentration // *Urology*. - 1996. - Vol. 47. - P. 693-698.
20. **Alivizatos G., Deliveliotis C, Mitropoulos D. et al.** Does free to total ratio of prostate-specific antigen alter decision-making on prostatic biopsy? // *Urology*. - 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 71-75.
21. **Arcangeli C.G., Humphrey P.A., Smith D.S. et al.** Percentage of free serum PSA as a predictor of the pathological features of prostate cancer in a screening population // *Urology*. - 1998. - Vol. 51. - P. 558.
22. **Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P.** Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study // *BJU Int.* - 2000. - Vol. 85 (Suppl. 6). - P. 682-685.
23. **Aubert J.** Complications des biopsies prostatiques. Analyse d'uneserie de 4764 biopsies // *Prog. Urol.* - 1992. - Vol. 2. - P. 484-487.
24. **Aus G., Ahlgren G., Bergdahl S. et al.** Infection after transrectal core biopsies of the prostate - risk factors and antibiotic prophylaxis // *BJU*. -1996 — Vbl. 77. - P. 851—855.
25. **Aus G., Bergdahl S., Prosing R. et al.** Reference range of prostatespecific antigen after transurethral resection of the prostate // *Urology*. —1996.-Vol. 47.-P. 529-531.
26. **Aus G., Bergdahl S., Hugosson S. et al.** Outcome of laterally directed sextant biopsies of the prostate in screened males aged 50—66 years // *Eur. Urol.* - 2001. - Vol. 39. - P. 655-661.
27. **Auvinen A., Tammela T., Stenman U.H. et al.** Screening for prostate cancer using serum prostate-specific antigen: A randomised, population-based pilot study in Finland // *Brit. J. Cancer*. — 1996. — Vol. 74. —P. 568-572.
28. **Babaian R.J., Mettlin C, Kane R.** The relationship of prostate-specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography: findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project // *Cancer*. - 1992. - Vol. 69. - P. 1195-1200.
29. **Babajan R.J.** Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: A potential impact on prostate cancer overestimation//*J. Urol. (Baltimore)*. - 1996. - Vol. 156. - P. 468.
30. **Babaian R.** Extended field prostate biopsy enhances cancer detection // *Urology*. - 2000. - Vol. 55. - P. 453-456.
31. **Babaian R.J., Kojima M., Ramirez E.L. et al.** Comparative analysis of prostate specific antigen and its indexes in the detection of prostate cancer//*J. Urol. (Baltimore)*. - 1996. -Vol. 156. - P. 432-437.

- 32. Babaian R.J., Toi A., Kamoi K. et al.** A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy // *J.Urol.* - 2000. - Vol. 163 (Suppl. 1). - P. 152-157.
- 33. Badalament R.A., Miller M.C., Peller P. A. et al.** An algorithm for predicting nonorgan confined prostate cancer using the results obtained from sextant core biopsies with prostate specific antigen level // *J. Urol.* —1996. -Vol. 156. - P. 1375-1380.
- 34. Baffa R., Moreno J.G., Monne M. et al.** A comparative analysis of prostate-specific antigen gene sequence in benign and malignant prostatetissue // *Urology.* - 1996. - Vol. 47. - P. 795-800.
- 35. Ban Y, Wang M.C., Watt K.W. et al.** The proteolytic activity of human prostate-specific antigen // *Biochem. Biophys. Res. Commun* -1984. - Vol. 123. - P. 482-488.
- 36. Bangma C.N., Kranse R., Blijenberg B.G. et al.** The value of screening test in the detection of prostate cancer: part I - results of a retrospective evaluation of 1726 men // *Urology.* - 1995. - Vol 46 (Supnl 6) -P. 773-778.
- 37. Bangma C.H., Kranse R., Schroder F.H.** Free serum prostate-specific antigen and screening for prostate cancer // *JAMA* - 1996 -Vol. 275. - P. 837-838.
- 38. Bangma C.N., Kranse R., Blijenberg B.G., Schroder F.H.** The free-to-total serum prostate specific antigen ratio for staging prostatic carcinoma // *J. Urol.* - 1997. - Vol. 157 (Suppl. 2). - P. 544-547.
- 39. Barthelemy Y, Gasman D., Bellot J. et al.** Valeur pronostique d'une biopsie prostatique echoguidee positive sur le volume tumoral et le caractere intracapsulaire de l'adenocarcinome prostatique // *Prog Urol* — 1996. - Vol. 6. - P. 920-925.
- 40. Bassily N.H., Manley S.C., Wojno K.J. et al.** Perineural invasion on prostate needle biopsy independent predictor of stage T 3-4 disease // *Mod. Pathol* - 1999. - Vol. 12. - P. 89A.
- 41. Bastacky S.I., Walsh P.C, Epstein J.I. et al.** Relationship between perineural tumor invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate // *Am J. Surg Pathol.* - 1993. - Vol. 17. - P. 336-341.
- 42. Bauer J.J., Zeng J., Weir J. et al.** Three-dimensional computersimulated prostate models: lateral prostate biopsies increase the detection rate of prostate cancer // *Urology.* - 1999. - Vol. 53 (Suppl 5) - P. 961-967.
- 43. Bazinet M., Meshref A.W., Jrudel C. et al.** Prospective evaluation of prostate specific antigen density and systemic biopsies for detection of prostatic carcinoma // *Urology.* - 1994. - Vol. 43. - P. 44-52.
- 44. Bazinet M., Karakiewicz P. I., Aprikan A.G. et al.** Value of system atic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer// *J Urol.* - 1996. - Vol. 155. - P. 605-606.
- 45. Becker C, Piironen T. et al.** Clinical value of human glandular kallikrein 2 and free and total prostate specific antigen in serum form a population of men with prostate specific antigen levels 3,0 ng/ml orgrater// *Urology.* - 2000 - Vol. 55 (Suppl. 5). - P. 694-699.

- 46. Beerlage H.P., De Reijke T.M., De la Rosette J.J.** Considerations regarding prostate biopsies // *Eur. Urol.* - 1998. - Vol. 34. - P. 303-312.
- 47. Benson N.C., Wang I.S., Ponluck K.A. et al.** Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hyperplasia and prostate cancer//*J. Urol.*- 1992. -Vol. 147. - P. 815-819.
- 48. Benson M.C., Whang I.S., Olsson C.A. et al.** The use of prostatespecific antigen density (PSAD) to enhance the predictive value of intermediate levels of serum PSA//*J. Urol.* - 1992.- Vol. 147-P. 817-821.
- 49. Benson M.C., Olsson M.D.** Prostate specific antigen and prostate specific antigen density: roles in patient evaluation and management // *Cancer.* - 1994. - Vol. 74 - P. 1667-1673.
- 50. Berner A., Skjorten F.G., Fossa S.D.** Follow-up of prostatic intraepithelial neoplasia // *Eur. Urol.* - 1996. - Vol. 30. - P. 256-260.
- 51. Beurton D., Barthelemy Y., Fontaine E.** Twelve systematic prostate biopsies are superior to sextant biopsies for diagnosing carcinoma: a prospective randomized study // *Br. J. Urol.* - 1997. - Vol. 80. - P. 239.
- 52. Bjork T., Bjanell A., Abrahamsson P. A. et al.** Alpha 1-antichymotrypsin production in PSA producing cells is common in prostate cancer but rare in benign prostatic hyperplasia//*Urology.* — 1994. — Vol.43. —P. 427-434.
- 53. Bjork T., Piironen T., Peltersson K. et al.** Comparison of analysis of the different prostate-specific antigen forms in serum for detection of clinically localized prostate cancer // *Urology.* — 1996. — Vol. 48. —P. 882-888.
- 54. BluteM.E, Bergsrthalh E.J., Partin A.W. et al.** Validation of Partin tables for predict pathological stage of clinically localized prostate cancer//*J. Urol.* - 2000-Vol. 165.-P. 1591-1595.
- 55. Blute M.L., Bergstralh EJ. el al.** Use of Gleason score, prostatespecific antigen, seminal vesicle and margin status to predict biochemical failure after radical prostatectomy // *J. Urol.* - 2001. - Vol. 165. -P. 119-125.
- 56. Borboroglu P. G., Comer S.W., Rifenburg R.H. et al.** Extensive repeat transrectal ultrasound guided prostate biopsy in patients with previous benign sextant biopsies // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 163. - P. 158-162.
- 57. Borboroglu P. G., Amling C.L.** Correlation of positive prostate sextant biopsy locations to sites of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens // *Eur. Urol.* - 2001. - Vol. 39. - P. 648-654.
- 58. Bostwick D.G., Brawer M.K.** Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer // *Cancer.* — 1987. — Vol. 59. — P. 788-794.
- 59. Bostwick D.G.** Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1994. - Vol. 18. - P. 796-803.
- 60. Bostwick D.G., Qian J., Bergstralh E. et al.** Prediction of capsular perforation and seminal vesicle invasion in prostate cancer // *J. Urol.* —1996. -Vol. 155 (Suppl. 4). - P. 1361-1367.

- 61. Bostwick D.G., Wheeler T.M., Blute M. et al.** Optimized microvessel density analysis improves prediction of cancer stage from prostate needle biopsies // *Urology*. - 1996. - Vol. 48. - P. 47-57.
62. Bostwick D.G. Evaluating prostate needle biopsy: Therapeutic and prognostic importance // *CA Cancer. J. Clin.* — 1997. — Vol. 47. —P. 297-319.
- 63. Brawer M.K., Beatie J., Wener M.H. et al.** Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year // *J. Urol.* - 1993. - Vol. 150. - P. 106-109.
- 64. Brawer M.K.** Prostate specific antigen: current status // *Cancer. J. Clin.* - 1999. - Vol. 49. - P. 264.
- 65. Breu J., Pick! U., SchaffJ.** Extraprostatic production of prostate specific antigen is under hormonal control // *J. Urol. (Baltimore)*. —1997.-Vol. 157.-P. 212-213.
- 66. BrinkerD.A., RossJ.S., Tran T.H. et al.** Can ploidy of prostate carcinoma diagnosed on needle biopsy predict radical prostatectomy stage and grade? // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 162. - P. 2036-2039.
- 67. Brossner C, Bayer G., Madersbacher S. et al.** Twelve prostate biopsies detect significant cancer volumes // *BJU Int.* - 2000. - Vol. 85 (Suppl. 6). - P. 705-707.
- 68. Brossner C, Madersbacher S., Bayer G. et al.** Comparative study of two different TRUS-guided sextant biopsy techniques in detecting prostate cancer in one biopsy session // *Eur. Urol.* — 2000. — Vol. 37 (Suppl. 1). —P. 65-71.
- 69. Carter H.B., Pearson J.D., Metier E.J. et al.** Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease // *JAMA*. - 1992. - Vol. 267. - P. 2215-2220.
- 70. Carter H.B., Pearson J.D., Waclawiw Z. et al.** Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity // *Urology*. — 1995. — Vol. 45. —P. 591-596.
- 71. CarvalhalG.F, Smith D.S., Mager D.E. et al.** Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/ml or less // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 161. - P. 835.
- 72. Catalona W., Smith D., RatliffT. et al.** Measurement of prostatespecific antigen in serum a screening test for prostate cancer // *New Engl. J. Med.* - 1991. -Vol. 324. - P. 1156-1161.
- 73. Catalona W., Smith D., RatliffT. et al.** Detection of organcon fined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening//*JAMA*. - 1993. -Vol. 270. - P. 948-954.
- 74. Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al.** Comparison of digital rectal examination and serum PSA in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men // *J. Urol.* —1994. -Vol. 151. - P. 1283-1290.

- 75. Catalona W.J., Richie J.P., deKernion J.B. et al.** Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves // *J. Urol.* - 1994. - Vol. 152. - P. 2031-2036.
- 76. Catalona W.J., Smith D.S., Wolfert R.L. et al.** Evaluation of percentage of free serum prostate specific antigen to improve specificity prostate cancer screening // *JAMA.* - 1995. - Vol. 274 (Suppl. 5). - P. 1214-1220.
- 77. Catalona W.J.** Clinical utility of measurements of free and total prostate-specific antigen (PSA) // *Prostate.* - 1996. - Suppl. 7. - P. 64-69.
- 78. Catalona W.J., Smith D.S.** Free serum prostate-specific antigen and screening for prostate cancer // *JAMA.* - 1996. - Vol. 275. - P. 838.
- 79. Catalona W.J., Hudson M.A., Scardino P. T. et al.** Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves // *J. Urol. (Baltimore).* - 1996. - Vol. 155. - P. 1396.
- 80. Catalona W.J., Partin A.W., Sllawin K.M. et al.** Use of the percentage of free prostate specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial // *JAMA.* - 1998. - Vol. 279 (Suppl. 19). - P. 1542-1547.
- 81. Cevik L, Turkeri L.N., Ozveri H. et al.** Short-term effect of digital rectal examination on serum prostate-specific antigen levels // *Eur. Urol.* - 1996. - Vol. 29. - P. 403-406.
- 82. Chan T.Y., Epstein J.I.** Follow-up of atypical prostate needle biopsies suspicious for cancer // *Urology.* - 1999. - Vol. 53. - P. 351-355.
- 83. Chang J.J., Shinohara K., Bhargava V. et al.** Prospective evaluation of lateral biopsies of the peripheral zone for prostate cancer detection // *J. Urol.* - 1998. - Vol. 160 (Suppl. 6, Pt. 1). - P. 2111-2115.
- 84. Chang J.J., Shinohara K., Hovey R.M. et al.** Prospective evaluation of systematic sextant transition zone biopsies in large prostates for cancer detection // *Urology.* - 1998. - Vol. 52. - P. 89-93.
- 85. Chang S.S., Alberts G., Wells N. et al.** Intrarectal lidocaine during transrectal prostate biopsy: results of a prospective double-blind randomized trial // *J. Urol.* - 2001. - Vol. 166. - P. 2178-2180.
- 86. Chen Y.T., Luderer A.A., Thiel R.P. et al.** Using proportions of free to total prostate-specific antigen, age, and total prostate-specific antigen to predict the probability of prostate cancer // *Urology.* — 1996. - Vol. 47. — P. 518-524.
- 87. Chen M.E., Troncoso P., Johnston D.A. et al.** Optimization of prostate biopsy strategy using computer based analysis // *J. Urol.* — 1997. - Vol. 158. - P. 1268.
- 88. Chen M.E., Troncoso P., Tang K. et al.** Comparison of prostate biopsy schemes by computer simulation // *Urology.* — 1999. — Vol. 53 (Suppl. 5). - P. 951-960.
- 89. Chen M.E., Johnston D.A., Tang K. et al.** Detailed mapping of prostate carcinoma foci: biopsy strategy implications // *Cancer.* — 2000. — Vol. 89 (Suppl. 8). - P. 1800-1809.

- 90. Christensson A., Laurell C.B., Lilja H.** Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors // *Europ. J. Biochem.* - 1990. - Vol. 194. - P. 755-763.
- 91. Christensson A., Bjork T., Nilsson O. et al.** Serum prostate specific antigen complexed to alpha1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer//*J. Urol. (Baltimore).* - 1993. - Vol. 150. - P. 100-105.
- 92. Christensson A., Lilja H.** Complex formation between protein C inhibitor and prostate-specific antigen in vitro and in human semen //*Europ. J. Biochem.* - 1994. -Vol. 220. - P. 45-53.
- 93. Chybowski F.U., Keller J.J.L., Bergstrahl E.J., Oesterling J.E.** Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters//*J. Urol.* - 1991. -Vol. 145. - P. 313-318.
- 94. Clements R., Aideyan O.U., Griffiths G.J. et al.** Side effects and patient acceptability of transrectal biopsy of the prostate // *Clin. Rad.* —1993.-Vol. 47.-P. 125.
- 95. Cockett A.T.K.** Local recurrence after radical prostatectomy; Characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins//*Urology.* - 1996. - Vol.47. - P. 231.
- 96. Coetzee L.J., Hars V., Paulson D.F.** Postoperative prostate-specific antigen as a prognostic indicator in patients with margin-positive prostate cancer, undergoing adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy // *Urology.* - 1996. - Vol. 47. - P. 232-235.
- 97. Cohen R.J., Chan W.C., Edgar S.G. et al.** Prediction of pathological stage and clinical outcome in prostate cancer: an improved pre-operative model incorporating biopsy-determined intraductal carcinoma // *BJU.* - 1998. -Vol. 81. - P. 413-418.
- 98. Collins G.N., Lloyd S.N., Hehir M. et al.** Multiple transrectalultra sound-guided prostatic biopsies — true morbidity and patient acceptance // *Br. J. Urol.* - 1993. - Vol. 71. - P. 460.
- 99. Collins G.N., Lee R.J., McKelvie G.B. et al.** Relationship between prostate specific antigen, prostate volume and age in the benign prostate //*Brit. J. Urol.* - 1993. - Vol. 71. - P. 445.
- 100. Connolly J.A., Shinohara K., Presti J.C. et al.** Local recurrence after radical prostatectomy: Characteristics in size, location, and relationship to prostate-specific antigen and surgical margins // *Urology.* —1996.-Vol. 47.-P. 225-231.
- 101. Conrad S., Graefen M., Pichlmeier U. et al.** Systematic sextant biopsies improve preoperative prediction of pelvic lymph node metastases in patients with clinically localized prostatic carcinoma // *J. Urol.* —1998.-Vol. 159.-P. 2023.
- 102. Conrad S., Hautmann S.H., Henke R.P. et al.** Detection and characterization of early prostate cancer by six systematic biopsies and fine needle aspiration cytology in prostates from bladder cancer patients // *Eur. Urol.* - 2001. - Vol. 39 (Suppl. 4). - P. 25-29.
- 103. Cookson M.S., Fleshner N.E., Soloway S.M. et al.** Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. —P. 559-562.

- 104. Cooner W.H., Mosley B.R., Rutherford C.L. et al.** Clinical application of transrectal ultrasonography and prostate specific antigen in the search for prostate cancer // J. Urol. - 1988. - Vol. 139 (Suppl. 4). - P. 758-761.
- 105. Cooner W.H., Mosley B.R., Rutherford C.L. et al.** Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen // J. Urol. — 1990. — Vol. 143. —P. 1146-1154.
- 106. Cooner W.H.** Early diagnosis of prostate cancer // Campbell's Urology- 1993.-P. 1.
- 107. Cooner W.H., Jacobsen S.J., Oesterling J.E.** Age-specific PSA reference ranges compared with the 0,0—4,0 ng/ml reference range in men >60 years of age //J. Urol. (Baltimore). - 1994. - Vol. 151. - P. 449A.
- 108. Cooper C.S., Macindoe J.H., Perry P.J. et al.** The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men // J. Urol. (Baltimore). - 1996. - Vol. 156. - R 438-441.
- 109. Cormio L., Sblendorio D., Barberini M. et al.** Antimicrobial prophylaxis for transrectal prostatic biopsy: a randomized prospective study comparing ciprofloxacin with piperacillin-tazobactam // Eur. Urol. —2000. - Vol. 37 (Suppl. 2). - P. 46.
- 110. CornudF., Belin X., Piron D. et al.** Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions // Urology. — 1997. — Vol. 49 (Suppl. 5).-P. 709-715.
- 111. Crawford E.D., Deantoni E.P., Etzioni R. et al.** Serum prostate-specific antigen and digital rectal examination for early detection of prostate cancer in a national community-based program // Urology. —1996. - Vol. 47. - P. 863-869.
- 112. Crawford E.D., Hirano D., Werahera P. N. et al.** Computer modeling of prostate biopsy: tumor size and location — not clinical significance — determine cancer detection // J. Urol. — 1998. — Vol. 159 (Suppl. 4).-P. 1260-1264.
- 113. Criiey S.R., Partin A. W., Zincke H. et al.** Standard PSA reference range versus age-specific PSA reference ranges among men with prostate cancer// Urol. (Baltimore). - 1994.-Vol. 151.-P.449A.
- 114. Critz FA., Levinson A.K., Williams W.H. et al.** Prostate-specific antigen nadir: The optimum level after irradiation for prostate cancer // J.Clin. Oncol. - 1996. - Vol. 14. - P. 2893-2900.
- 115. Critz F.A. et al.** Prostate specific antigen nadir achieved by men apparently cured of prostate cancer by radiotherapy // J. Urol. — 1999. —Vol. 161. -P. 1199-1203.
- 116. Crook J.M., Bahadur Y.A., Bociek R.G. et al.** Radiotherapy for localized prostate carcinoma: The correlation of pretreatment prostate specific antigen and nadir prostate specific antigen with outcome as assessed by systematic biopsy and serum prostate specific antigen //Cancer. - 1997. - Vol. 79. - P. 328-336.
- 117. Crundwell M.C., Cooke P. W., Wallace D.M.** Patients tolerance of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy: An audit of 104 cases // Br. J. Urol. - 1999. - Vol. 83. - P. 792-795.

- 118. Cupp M.R., Bostwick D.G., Myers R.P. et al.** The volume of prostate cancer in the biopsy specimen cannot reliably predict the quantity of cancer in the radical prostatectomy specimen on an individual basis // *J. Urol.* - 1995. - Vol. 153. - P. 1543-1548.
- 119. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al.** A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer // *J.Urol.* - 1995. - Vol. 154. - P. 131-138.
- 120. D'Amico A. V., Whittington K, Malkowicz S.B. et al** An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: Implications on the use of adjuvant therapy // *Urology.* - 1996. - Vol. 47. - P. 538-547.
- 121. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al.** Critical analysis of the ability of the endorectal coil magnetic resonance imaging scan to predict pathologic stage, margin status, and postoperative prostatespecific antigen failure In patients with clinically organ-confined prostate cancer// *J. Clin. Oncol.* - 1996. -Vol. 14. - P. 1770-1777.
- 122. D'Amico A.V., Whittington R. et al.** Pretreatment nomogram for prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomyor externalbeam radiation therapy for clinically localized prostate cancer // *J. Clin Oncol.* - 1999. - Vol. 17. - P. 168.
- 123. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al.** Combination of the preoperative PSA level, biopsy Gleason score, percentage of positive biopsies, and MRI T-stage to predict early PSA failure in men with clinically localized prostate cancer// *Urology.* - 2000. - Vol. 55. - P. 572-577.
- 124. Dalkin B.L., Ahmann F.R., Kopp J.B.** Prostate specific antigen levels in men older than 50 years without clinical evidence of prostatic carcinoma // *J. Urol. (Baltimore).* - 1993. - Vol. 150. - P. 1837.
- 125. Dalkin B.L., Ahmann F., Southwick P. et al.** Derivation of normalprostate specific antigen (PSA) level by age // *J. Urol. (Baltimore).* - 1993.-Vol. 149.-P. 413A.
- 126. Daneshgari K, Taylor G.D., Miller G.J. et al.** Computer simulation of the probability of detecting low volume carcinoma of the prostate with six random systematic core biopsies // *Urology.* — 1995. — Vol. 45 (Suppl. 4). - P. 604-609.
- 127. Daniels G.F. Jr, McNeal J.E., Stamey T.A.** Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer // *J. Urol.* —1992. - Vol. 147 (Suppl. 3, Pt. 2). - P. 870-874.
- 128. Davidson D., Bostwick D.G., Qian J. et al.** Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies//*J. Urol.* - 1995. - Vol. 154. - P. 1295-1299.
- 129. DeantoniE.P, Crawford E.D., OesterlingJ.E. et al.** Age- and racespecific reference ranges for prostate-specific antigen from a large community-based study // *Urology.* - 1996. - Vol. 48. - P. 234-239.
- 130. Debiasi F., Londero D., Praturlon S. et al.** Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 29. —P. 184-188.

- 131. De la Taille A., Katz A., Bagiella E. et al.** Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage // *Urology*. - 1999. - Vol. 54. - P. 1039-1043.
- 132. De la Taille A., Bagiella E., Katz A. et al.** Perineural invasion in combination with preoperative Gleason score and serum PSA predict stage pT3 disease // *Mod. Pathol.* - 1999. - Vol. 12. - P. 93A.
- 133. Demura T., Watarai Y, Togashi M. et al.** Measurement of prostate specific antigen and gammaaminoprotein ratio: a new means of distinguish benign prostatic hyperplasia and prostate cancer // *J. Urol.* —1993. - Vol. 150 (Suppl. 5, Part 2). - P. 1740-1745.
- 134. Demura T., Shinohara N, Tanaka M. et al.** The proportion of free to total prostate specific antigen: A method of detecting prostate carcinoma // *Cancer*. - 1996. - Vol. 77. - P. 1137-1143.
- 135. Desgrandchamps F., Meria P., Irani J. et al.** The rectal administration of lidocaine gel and tolerance of transrectal ultrasonography-guided biopsy of the prostate: A prospective randomized placebo-controlled study // *Br. J. Urol.* - 1999. - Vol. 83. - P. 1007-1009.
- 136. Diamandis E.P., Yu H.** Editorial: new biological functions of prostate specific antigen? // *J. Clin. Endocrinology and Metabolism.* —1995. - Vol. 80 (Suppl. 5). - P. 1515-1517.
- 137. Djavan B., Zlotta A., Remzi M. et al.** Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1051 men // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 163. - P. 1144-1149.
- 138. Djavan B., Zlotta A.R., Ekane S. et al.** Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? A prospective study on the influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield // *Eur. Urol.* - 2000. - Vol. 38. - P. 218-224.
- 139. Djavan B., Mazal P., Zlotta A. et al.** Pathological features of prostate cancer detected on initial and repeat prostate biopsy: results of the prospective European prostate cancer detection study // *Prostate.* — 2001. - Vol. 47 (Suppl. 2). - P. 111-117.
- 140. Djavan B., Ravery V., Zlotta A. et al.** Pathological features and significance of prostate cancer detected on first, second, third and fourth repeat biopsy: when should we stop? // *Eur. Urol.* - 2001. - Vol. 39 (Suppl. 5). - P. 28.
- 141. Djavan B., Ravery V., Zlotta A. et al.** Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4: when should we stop? // *J. Urol.* - 2001. - Vol. 166. - P. 1679-1683.
- 142. Djavan B., Waldert M., Zlotta A. et al.** Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: Results of a prospective European prostate cancer detection study // *J. Urol.* - 2001. - Vol. 166. - P. 856-860.
- 143. Dorr V.J., Williamson S.K., Stephens R.L.** Evaluation of prostate-specific antigen as a screening test for prostate cancer // *Arch. Intern. Med.* - 1993. - Vol. 153. - P. 2529-2537.
- 144. Douville P., Cembrowski G.** DRE-PSA data revisited: PSA sampling should precede DREs // *Arch. Intern. Med.* - 1996. - Vol. 156. - P. 1352.
- 145. Durkan G.C., Sheikh N., Johnson P. et al.** Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol // *BJU Int.* - 2002. - Vol. 89. - P. 33-39.

- 146. Dutkiewicz S., Witeska A., Stepieri K** Relationship between prostate-specific antigen, prostate volume, retention volume and age in benign prostatic hypertrophy (BPH) // *Int. Urol. Nephrol.* - 1995. - Vol. 27. - P. 763-768.
- 147. Dutkiewicz S., Stepieri K, Witeska A.** Effect of digital rectal examination on plasma prostate-specific antigen (PSA) // *Int. Urol. Nephrol.* - 1996. - Vol. 28. - P. 211-214.
- 148. Egan A.J., Bostwick D.G.** Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks significance on multivariate analysis // *Am. J. Surg. Pathol.* — 1997. — Vol. 21. - P. 1496-1500.
- 149. Egan A.J., Bostwick D.G.** Prediction of extraprostatic extension of prostate cancer based on needle biopsy findings: perineural invasion lacks independent significance // *Lab. Invest.* - 1997. - Vol. 76. - P. 421.
- 150. Egawa S., Ohori M., Uchida T. et al.** The ratio of free to total serum prostate specific antigen and its use in differential diagnosis of prostate carcinoma in Japan // *Cancer.* - 1997. - Vol. 79. - P. 90-98.
- 151. Egevad L., Frimmel IL, Mattson S. et al.** Biopsy protocol stability in a three-dimensional model of prostate cancer: changes in cancer yield after adjustment of biopsy positions // *Urology.* — 1999. — Vol. 54 (Suppl. 5). - P. 862-868.
- 152. Egevad L., Frimmel H., Norberg M. et al.** Three-dimensional computer reconstruction of prostate cancer from radical prostatectomy specimens: Evaluation of the model by core biopsy simulation // *Urology.* - 1999. - Vol. 53. - P. 192-198.
- 153. Eisenberger M.A., Nelson W.G.** How much can we rely on the level of prostate-specific antigen as an end point for evaluation of clinical trials? A word of caution // *J. Nat. Cancer. Inst.* - 1996. - Vol. 88. - P. 779-781.
- 154. Elgamal A.A.A., Comillie F.J., Van Poppel H.P. et al.** Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer // *J. Urol. (Baltimore).* - 1996. - Vol. 156. - P. 1042-1047.
- 155. Elgamal A.A.A., Ectors N.L., Sunardhiwidyaputra S. et al.** Detection of prostate specific antigen in pancreas and salivary glands: A potential impact on prostate cancer overestimation // *J. Urol. (Baltimore).* - 1996. - Vol. 156. - P. 464-468.
- 156. Elgamal A., Baert L.** The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration // *J. Urol. (Baltimore).* - 1997. - Vol. 157. - P. 269.
- 157. Ellis W.J., Brawer M.K.** The significance of isoechoic prostatic carcinoma // *J. Urol.* - 1994. - Vol. 152. - P. 2304-2307.
- 158. Ellis W.J., Chetner M., Preston S. et al.** Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum PSA, DRE and TRUS // *J. Urol.* - 1994. - Vol. 152. - P. 1520-1525.
- 159. Ellis W.J., Brawer M.K.** Repeat prostate needle biopsy: Who needs it? // *J. Urol.* - 1995. - Vol. 153. - P. 1496.

- 160. Ellis W.J.** Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies // *J. Urol.* (Baltimore). — 1996. — Vol. 156. — P. 431.
- 161. Epstein J.I., Walsh P. C, Camichael M. et al.** Pathologic and clinical findings to predict tumor extent on nonpalpable (stage T1c) prostate cancer//*JAMA.* - 1994. - Vol. 271 (Suppl. 3). - P. 368-374.
- 162. Epstein J.I., Grignon D.J., Humphrey P. A. et al.** Interobserver reproducibility in the diagnosis of intraepithelial neoplasia // *Am. J. Surg. Pathol.* - 1995. - Vol. 19. - P. 873-876.
- 163. Epstein J.I.** The diagnosis and reporting of adenocarcinoma of the prostate in core needle biopsy specimens // *Cancer.* — 1996. — Vol. 78 (Suppl. 2). - P. 350-356.
- 164. Epstein J.I., Walsh P. C, Sauvageot J. et al.** Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer // *J.Urol.* - 1997. - Vol. 158. - P. 1886.
- 165. Epstein J.I., Chan D.W., Sokoll L.J. et al.** Nonpalpable stage T1c prostate cancer: prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings // *J. Urol.* — 1998. — Vol. 160. - P. 2407.
- 166. Epstein J.I.** Are you getting the maximum diagnostic and prognostic information from your prostate needle biopsies? // *Cont. Urol.* -1999, Apr. - P. 106-118.
- 167. Eskew L.A., Bare R.L., McCullough D.L.** Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate // *J. Urol.* - 1997. - Vol. 157. - P. 199-203.
- 168. Eskew L.A., Woodruff R.D., Bare R.L. et al.** Prostate cancer diagnosed by the 5 region biopsy method is significant disease // *J. Urol.* -1998. - Vol. 160. - P. 794-796.
- 169. Espana F., Martinez M., Sanchez-Cuenca J. et al.** Prostate-specific antigen and its complexes with alpha(1)-antichymotrypsin in the plasma of patients with prostatic disease // *Europ. Urol.* - 1996. - Vol. 30. -P. 512-518.
- 170. Esposti P.L.** Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy // *Scand. J. Urol. Nephrol.* - 1971. -Vol. 5. - P. 199-209.
- 171. Etzioni R., Shen Y., Petteway J.C. et al.** Age-specific prostate-specific antigen: A reassessment // *Prostate.* — 1996. — Suppl. 7. — P. 70—77.
- 172. Feneley M.R., McLean A., Webb J.A.W. et al.** Age corrected prostate specific antigen in symptomatic benign prostatic hyperplasia // *J.Urol.* (Baltimore). - 1994. - Vol. 151. - P. 312A.
- 173. Ferguson R.S.** Prostatic neoplasms: their diagnosis by needle puncture and aspiration // *Am. J. Surg.* - 1930. - Vol. 9. - P. 507-551.
- 174. Figg W.D., Ammerman K, Patronas N. et al.** Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer // *Cancer. Invest.* -1996. -Vol. 14. - P. 513-517.

- 175. Filella X., Molina R., Ballesta A.M. et al.** Value of PSA (prostate-specific antigen) in the detection of prostate cancer in patients with urological symptoms. Results of a multicentre study // *Eur. J. Cancer.* — 1996. -Vol. 32A - P. 1125-1128.
- 176. Fink K.G., Lumper W., Hutarew G. et al.** A single 10 core prostate biopsy is superior to two sets of sextant prostate biopsy // *Eur. Urol.* -2000. - Vol. 37 (Suppl. 2). - Abstract. 293.
- 177. Fink K.G., Hutarew G., Esterbauer B. et al.** Prostate cancer detection with two consecutive sets of sextant core biopsies // *Eur. Urol.* — 2001. —Vol. 39 (Suppl. 5). - P. 29.
- 178. Fink K.G., Hutarew G., Fytel A. et al.** Comparison of prostate biopsy outcome by using either 19 or 33 mm cutting length. Materials of Central European Meeting (European School of Urology). - 2001. - P. 137.
- 179. Fowler J.E., Condon M.A., Terrell E.L.** Cancer diagnosis with prostate specific antigen greater than 10 ng/ml and negative peripheral zone prostate biopsy // *J. Urol. (Baltimore).* - 1996. - Vol. 156. -P. 1370-1374.
- 180. Freitas J.E., Gilvydas R., Ferry J.D., Gonzalez. J.A.** The clinical utility of prostate specific antigen and bone scintigraphy in prostate cancer follow-up // *J. Nucl. Med.* - 1991. - Vol. 32. - P. 1387-1389.
- 181. Flicker J.** Ejaculation raises PSA levels // *Lancet.* - 1996. -Vol. 347. - P. 1250.
- 182. Froschermaier S.E., Pilarsky C.P., Wirth M.P.** Clinical significance of the determination of noncomplexed prostate-specific antigen as a marker for prostate carcinoma // *Urology.* - 1996. - Vol. 47. -P. 525-528.
- 183. Garber S.J., Goldenberg S.L., Cooperberg P.L. et al.** Systemic transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate // *J. Can. Assoc. Radiol.* —1994. - Vol. 45. - P. 387-390.
- 184. Garcia G., Chevallier D., Amiel J. et al.** Etude prospective comparant la biopsie transrectale échoguidée et la biopsie trans-perinéale guidée au doigt dans le diagnostic du cancer de la prostate // *Prog. Urol.* —2001.-Vol. 11.-P. 40-44.
- 185. Geary E.S., Stamey T.A.** Pathological characteristics and prognosis of nonpalpable and palpable prostate cancers with a hybritech prostate specific antigen of 4 to 10 ng/ml // *J. Urol. (Baltimore).* - 1996. -Vol. 156.-P. 1056-1058.
- 186. Gibbons R.P.** Prostate specific antigen detected prostate cancer // *J. Urol. (Baltimore).* - 1996. -Vol. 155. - P. 827.
- 187. Gilliland F.D., Hunt W.C., Key C.R.** Improving survival for patients with prostate cancer diagnosed in the prostate-specific antigen era // *Urology.* - 1996. -Vol. 48. - P. 67-71.
- 188. Gleave M.E., Coupland D., Drachenberg D. et al.** Ability of serum prostate-specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer // *Urology.* — 1996. — Vol. 47 —P. 708-712.
- 189. Golab A., Słojewski M., Gliniewicz B.** Results of prostate biopsy with reference to digital rectal examination, prostate specific antigen and transrectal ultrasonography // *Materials of Central European Meeting (European School of Urology).* - 2001. - P. 139.

- 190. Good CB., Whittle J., Macpherson D.S. et al.** DRE-PSA data revisited: PSA sampling should precede DREs // Arch. Intern. Med —1996. -Vol. 156. - P. 1352-1353.
- 191. Goto Y., Ohori M., Arakawa A. et al.** Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: Value of systematic biopsies//J. Urol. - 1996. - Vol. 156.-P. 1059-1066.
- 192. Graefen M., Hammerer P., Michl U. et al.** incidence of positive surgical margins after biopsy-selected nerve-sparing radical prostatectomy // Urology. - 1998. - Vol. 51. - P. 437-442.
- 193. Graefen M., Noldus J., Pichlmeier U. et al.** Early-prostate specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: Prediction on the basis of preoperative tumor characteristics // Eur. Urol. — 1999. — Vol. 36.-P. 21-30.
- 194. Graves H.C.B.** Standardization of immunoassays for prostate-specific antigen. A problem of prostate-specific antigen complexation or a problem of assay design?//Cancer. - 1993. -Vol. 72. -P. 3141-3144.
- 195. Green C.J., Hadorn D., Basset: K. et al.** Prostate-Specific Antigen in the Early Detection of Prostate Cancer. — Vancouver, British Columbia. — British Columbia Office of Health Technology Assessment. — 1993.
- 196. Grossk/aus D., Shappetl S., Gautam S. et al.** Ratio free-to-total prostate specific antigen correlates with tumor volume in patient with increased prostate specific antigen // J. Urol. — 2001. — Vol. 165. — P. 455-458.
- 197. Haggman M.J., Macoska J.A., Wojno K.J. et al.** The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues//J. Urol. - 1997. -Vol. 158. - P. 12-22.
- 198. Hamm M., Semjonow A., Ralher P.** Storage stability of prostate-specific antigen // Aktuel. Urol. - 1996. - Vol. 27. - P. 141-145.
- 199. Hammerer P., Huland H., Sparenberg A. et al.** Digital rectal examination, imaging, and random biopsies in identifying lymph-node-negative prostatic carcinoma // Eur. Urol. — 1992. — Vol. 22. — P. 281-287.
- 200. Hammerer P., Huland H.** Systemic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation // J. Urol. — 1994. — Vol. 151. — P. 99-102.
- 201. Hammerer P.G., McNeal J.E., Stamey T.A.** Correlation between serum PSA levels and the volume of the individual glandular zones of the human prostate//J. Urol. (Baltimore). - 1995. - Vol. 155.
- 202. Hammerer P.G., Graefen M., Palissar J. et al.** ESU Course «TRUS and biopsy — practical aspects». — Geneva, 2001. — Vol. 2. —P. 36-42.
- 203. Harewood L.M., Cleeve L.K.** Carcinoma of the prostate: Improved diagnosis by specific biopsy of the peripheral zone // J. Urol. —1996.-Vol. 155.-P. 424A.
- 204. Harndy F.C.** Detection of circulating prostate-specific antigen-positive cells in patients with prostate cancer by flow cytometry and reverse transcription polymerase chain reaction // Brit. J. Cancer. — 1996. — Vol. 74. - P. 400-405.

- 205. Harris C.H., Dalkin B.J., Martin E. et al.** Prospective longitudinal evaluation of men with initial prostate specific antigen levels of 4 ng/ml. or less//J. Urol. - 1997.-Vol. 157 (Suppl. 5). - P. 1740-1743.
- 206. Hautmann S.H., Conrad S., Henke R.-P. et al.** Detection rate of histologically insignificant prostate cancer with systematic sextant biopsies and fine-needle aspiration cytology // J. Urol. - 2000. - Vol. 163. - P. 1734-1738.
- 207. Heidenreich A., Vorreuther R., Neubauer S. et al.** The influence of ejaculation on serum levels of prostate specific antigen // J. Urol. (Baltimore). - 1997. - Vol. 157. - P. 209-211.
- 208. Hendrikx J.M., Sedelaar M., Vijverberg L.M. et al.** ESU Course «TRUS and biopsy - practical aspects». - 2001. - Vol. 2. - P. 1-14.
- 209. Higashihara E., Nutahara K., Kojima M. et al.** Significance of serum free prostate specific antigen in the screening of prostate cancer //J. Urol. (Baltimore). - 1996. -Vol. 156. - P. 1964-1968.
- 210. Hodge K.K., McNealJ.E., Stamey T.A.** Ultrasound-guided transrectal core biopsies of the palpably abnormal prostate // J. Urol. - 1989. - Vol. 142. - P. 66-70.
- 211. Hodge K.K., McNealJ.E., Terris M.K. et al.** Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate//J. Urol. - 1989.-Vol. 142. - P. 71-74.
- 212. Hollabaugh R.S.Jr, Dmochowski R.R., Steiner M.S.** Neuroanatomy of the male rhabdosphincter // Urology. - 1997. - Vol. 49. - P. 426.
- 213. Horninger W., ReissiglA., Fink K et al.** Results of a prospective randomized study comparing the prostate cancer detection rates in PSA screening volunteers undergoing 10 vs. 14 transrectal ultrasound guided biopsies//J. Urol. - 1998. -Vol. 159 (Suppl.). - P. 180.
- 214. HulandH., Hammerer P., Henke R. P. et al.** Preoperative prediction of tumor heterogeneity and recurrence after radical prostatectomy for localized prostatic carcinoma with digital rectal examination, prostate specific antigen and the results of 6 systematic biopsies // J. Urol. - 1996. -Vol. 155.-P. 1344-1347.
- 215. Huland H.** // ESU Course «Best treatment for localized prostate cancer. - Geneva, 2001. - Vol. 23. - P. 1-8.
- 216. Humphrey P. A., Keetch D.W., Smith D.S. et al.** Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening // J. Urol. (Baltimore). - 1996.-Vol. 155.-P. 816-820.
- 217. Huncharek M., Muscat J.** Serum prostate-specific antigen as a predictor of staging abdominal/pelvic computed tomography in newly diagnosed prostate cancer // Abdom. Imaging. — 1996. — Vol. 21. — P. 364-367.
- 218. Irani J., Millet C, Levillain P. et al.** Serum-to-urinary prostate-specific antigen ratio: A potential means of distinguishing benign prostatic hyperplasia from prostate cancer // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 29. — R 407-412.

- 219. Irani J., Millet C, Levillain P. et al.** Serum-to-urinary prostate-specific antigen ratio: Its impact in distinguishing prostate cancer when serum prostate specific antigen level is 4 to 10 NG/ML // J. Urol. (Baltimore). - 1997. - Vol. 157. - P. 185-188.
- 220. Irani J., Fournier F., Bon D. et al.** Patient tolerance of transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate // BJU. - 1997, Apr. - Vol. 79 (Suppl. 4). - P. 608-610.
- 221. Isen K., Kupeli B., Sinik Z. et al.** Antibiotic prophylaxis for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study of the prophylactic use of single dose oral fluoroquinolone versus trimethoprim-sulfamethoxazole // Int. Urol. Nephrol. - 1999. - Vol. 31 (Suppl. 4). - P. 491-495.
- 222. Isikay L., Yaman O., Bozlu M. et al.** Prostate-specific antigen density: The role in benign prostate hyperplasia, prostate intraepithelial neoplasm, organ-confined prostate carcinoma and advanced prostate carcinoma // Int. Urol. Nephrol. - 1995. - Vol. 27. - P. 757-762.
- 223. Issa M.M., Bux S., Chun T. et al.** A randomized prospective trial of intrarectal lidocaine for pain control during transrectal prostate biopsy: the Emory University experience // J. Urol. — 2000. — Vol. 164. — P. 397-399.
- 224. Iwakiri J., Grandbois K, Wehner N. et al.** An analysis of urinary prostate specific antigen before and after radical prostatectomy: evidence for secretion of prostate specific antigen by the periurethral glands // J.Urol. (Baltimore). - 1993. - Vol. 149. - P. 783-786.
- 225. Jacobsen S.J., Guess H.A., Oesterling J.E.** Selection of optimal prostate specific antigen cutoffs for early detection of prostate cancer: Receiver operating characteristic curves//J. Urol. (Baltimore). — 1996. — Vol. 155. - P. 1395-1396.
- 226. Jacobsen S.J., Bergstralh E.J., Guess H.A. et al.** Predictive properties of serum prostate-specific antigen testing in a community-based setting//Arch. Intern. Med. - 1996. - Vol. 156. - P. 2462-2468.
- 227. Jung K, Lein M., Henke W. et al.** Isoforms of prostate-specific antigen in serum: A result of the glycosylation process in dysplastic prostatic cells? // Prostate. - 1996. - Vol. 29. - P. 65-66.
- 228. Jung K, Meyer A., Lien M. et al.** Ratio of free-to-total prostate specific antigen in serum cannot distinguish patient with prostate cancer from those with chronic inflammation of the prostate //J. Urol - 1998 - Vol. 159 (Suppl. 5). - P. 1595-1598.
- 229. Junker R., Brandt B., Semjonow A. et al.** Measurement of prostate specific antigen: No advantage to ultrasensitive assays? // J. Nat Cancer. Inst. - 1996. - Vol. 88. - P. 1594-1595.
- 230. Kadayifci A., Benekli M., Simsek H. et al.** Prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen in liver disease // Int Urol Nephrol. - 1996. - Vol. 28. - P. 67-72.
- 231. Kadmon D., Weinberg A.D., Williams R.H. et al.** Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity//J. Urol (Baltimore) -1996 - Vol. 155.-P. 1655-1657.
- 232. Kamoshida S., Tsutsumi Y.** Extraprostatic localization of prostatic acid phosphatase and prostate specific antigen: distribution in cloacogenic glandular epithelium and sex dependent expression in human anal gland//Hum. Pathol. - 1990. - Vol. 21. - P. 1108-1111.

- 233. Karakiewkz PL, Aprikian A.G., Meshref A. W. et al.** Computer-assisted comparative analysis of four-sector and six-sector biopsies of the prostate // *Urology*. - 1996. - Vol. 48. - P. 747-750.
- 234. Karakiewkz P. L, Bazinet M., Aprikian A.G. et al.** Outcome of sextant biopsy according to gland volume//*Urology* - 1997 \_ Vol 49 -P. 55-59.
- 235. Karazanashvili G., Managadze L.** Prostate-specific antigen value change after antibacterial therapy of prostate inflammation, as a diagnostic method for prostate cancer screening in cases of PSA value within 4-10 ng/ml and nonsuspicious results of digital rectal examination // *Eur. Urol.* - 2001. - Vol. 39. - P. 538-543.
- 236. Katz A.E., Devries G.M., Benson M.C. et al.** The role of the reverse-transcriptase polymerase chain reaction assay for prostate-specific antigen in the selection of patients for radical prostatectomy // *Urol Clin N. Amer.* - 1996. - Vol. 23. - P. 541.
- 237. Keetch D.W., McMurtry J.M., Smith D.S. et al.** Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies // *J Urol.* - 1996. - Vol. 156 (Suppl. 2, Part 1). - P. 428-431.
- 238. Keetch D.W., Catalona W.J., Smith D.S.** Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values // *J. Urol.* - 1997. - Vol. 151. - P. 1571-1574.
- 239. Keisch M.E., Perez C.A, Grigsby P Wet al.** Preliminary report on 10 patients treated with radiotherapy after radical prostatectomy for isolated elevation of serum PSA levels // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1980. -Vol. 19. - P. 1503-1506.
- 240. Kibel A.S., Krithivas K, Shamel L.B. et al.** Constitutive expression of high levels of prostate-specific antigen in the absence of prostate carcinoma// *Urology*. - 1996. - Vol. 48. - P. 741-746.
- 241. Kirollos M.M.** Prostate-specific antigen and ageIs there a correlation? And why does it seem to vary? // *Europ. Urol.* - 1996. - Vol. 30. - P. 296-300.
- 242. Kirschenbaum A., Pacheco E., Schuval B.J. et al.** Lack of correlation between prostate-specific antigen density and prostatic shrinkage in response to finasteride therapy // *World J. Urol.* - 1996. - Vol. 14. - P. 360-362.
- 243. Klee G.G., Dodge L.A., Zincke H. et al.** Measurement of serum prostate-specific antigen concentration using IMx prostate specific antigen assay//*J. Urol.* (Baltimore). - 1994. -Vol. 151. - P. 94.
- 244. Klein E.A.** Can prostate specific antigen derivatives reduce the frequency of unnecessary prostate biopsies? // *J. Urol.* — 1996. — Vol. 156. - P. 443-444.
- 245. Klein E.A., Zippe CD. Editorial.** Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy — defining a new standard // *J. Urol.* - 2000. — Vol. 163. —P. 179-180.
- 246. Kleer E., Larsen-Keller J.J., Zincke H.** Ability of preoperative serum prostate specific antigen value to predict pathological stage and DNA ploidy: influence of clinical stage and tumor grade // *Urology*. — 1993.-Vol. 40. -P. 207.

- 247. Kline T.S., Kelsey D.M., Kohler F.P. et al.** Prostatic carcinoma and needle aspiration biopsy // *Am. J. Clin Pathol.* - 1977. - Vol. 67. - P. 131-133.
- 248. Knight M., Amling C.L., Karnes J. et al.** Diagnosis and treatment of prostate cancer in patients after rectal resection // *J. Urol.* — 2000. — Vol. 163 (Suppl. 4).-P. 91.
- 249. Knobloch R. von, Weber J., Varga Z. et al.** Bilateral fineneedle administered local anaesthetic nerve block for pain control during TRUS-guided multi-core prostate biopsy: a prospective randomized trial // *Eur. Urol.* - 2002. - Vol. 41. - P. 508-514.
- 250. Kojima Y, Nonomura N., Nose T. et al.** Transition zone biopsy in the detection of prostate cancer // *Eur. Urol.* - 2000. - Vol. 37 (Suppl. 6). - P. 675-679.
- 251. Komatsu K, Wehner N., Presligiacomo A.F. et al.** Physiologic (intraindividual) variation of serum prostate-specific antigen in 814 men from a screening population // *Urology.* — 1996. — Vol. 47. — P. 343—346.
- 252. Komoi K, Troncoso P., Babaian R.J.** Strategy for repeat biopsy in patients with high grade PIN // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 163. - P. 819-823.
- 253. Koutani A., Lechevallier E., Coulange C** Prostate specific antigen// *Ann. Urol.* - 1996. - Vol. 30. - P. 257-261.
- 254. Kucuk O., Demirer T., Gilman-Sachs A. et al.** Intratumor heterogeneity of DNA ploidy and correlations with clinical stage and histologic grade in prostate cancer // *J. Surg. Oncol.* — 1993. — Vol. 54 (Suppl. 3). — P. 171-174.
- 255. Kupelian P., Katcher J., Levin H. et al.** Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinically localized prostate cancer // *Urology.* — 1996.-Vol. 48.-P. 249-260.
- 256. Labrie F., Dupont A., Suburu R. et al.** Serum prostate-specific antigen as a prescreening test for prostate cancer // *J. Urol. (Baltimore).* — 1992. - Vol. 147. - P. 846-852.
- 257. Lange P. H., Ercole C.J., Lightner DJ. et al.** The value of serum prostate specific antigen determination before and after radical prostatectomy//*J. Urol.* - 1989. - Vol. 141. - P. 873.
- 258. Lawrence G.** The central role of prostate specific antigen in diagnosis and progression of prostate cancer // *J. Urol. (Baltimore).* — 1996. — Vol. 156. - P. 484.
- 259. Lee F., TorpPedersen S., Littrup P.J. et al.** Hypoechoic lesions of the prostate: clinical relevance of tumor size, digital rectal examination, and prostate-specific antigen // *Radiology.* - 1989. - Vol. 170. - P. 29-32.
- 260. Lee C, Keefer M., Zhao Z. W. et al.** Demonstration of the role of prostate-specific antigen in semen liquefaction by two-dimensional electrophoresis // *J. Androl.* - 1989. - Vol. 10. - P. 432-438.
- 261. Lee W.R., Hanlon A.L., Hanks G.E.** Prostale specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: The relationship between nadir level and disease-free survival// *Urol. (Baltimore).* - 1996.-Vol. 156. - P. 450-453.

- 262. Leinonen J., Livgren T., Vornanen T. et al.** Double-label time resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and to its complex with  $\alpha$ -antichymotrypsin // Clin. Chem. — 1993. — Vol. 39. — P. 2098-2103.
- 263. Leinonen J., Zhang W.M., Stenman U.H.** Complex formation between PSA isoenzymes and protease inhibitors // J. Urol. (Baltimore). — 1996. -Vol. 155. - P. 1099-1103.
- 264. Lemer S.E., Jacobsen S.J., Lilja H. et al.** Free, complexed, and total serum prostate-specific antigen concentrations and their proportions in predicting stage, grade, and deoxyribonucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate // Urology. — 1996. — Vol. 48. — P. 240-248.
- 265. Lemer S.E., Seay T.M., Blute M.L. et al.** Prostate specific antigen detected prostate cancer (clinical stage TIC): An interim analysis // J. Urol. (Baltimore). - 1996. - Vol. 155. - P. 821-826.
- 266. Leshevalier E.** La ponction biopsie de la prostate // Prog. Urol. — 1996.-Vol. 6.-P. 515-518.
- 267. Lessels A.M., Burnett R.A., Howatson S.R. et al.** Observer variability in the histopathological reporting of needle biopsy specimens of the prostate // Hum. Pathol. - 1997. - Vol. 28. - P. 646-649.
- 268. Levine M.A., Ittman M., Melamed J. et al.** Two consecutive sets of transrectal ultrasound-guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer//J. Urol.- 1998.-Vol. 159.- P. 471-476.
- 269. Lightner D.J., Lange P. H, Reddy P. K, Moore L.** Prostate specific antigen and local recurrence after radical prostatectomy // J. Urol. — 1990. - Vol. 144. - P. 921-926.
- 270. Lilja H., Christensson A., Dahlin U. et al.** Prostate-specific antigen in human serum occurs predominantly in complex with  $\alpha$ -antichymotrypsin//Clin. Chem. - 1991. -Vol. 37. - P. 1618-1625.
- 271. Lilja H.** Significance of different molecular forms of serum PSA: the free, noncomplexed to  $\alpha$ -1-antichymotrypsine // J. Urol. — 1993. - Vol. 20 (Suppl. 4). - P. 681-686.
- 272. Lilja H., Bjork T., Abrahamsson P.A. et al.** Improved separation between normals, benign prostatic hyperplasia (BPH) and carcinoma of the prostate (CAP) by measuring free (F), complexed (C) and total (T) concentrations of prostate specific antigen (PSA) // J. Urol. (Baltimore). - 1994. - Vol. 151. - P. 400A.
- 273. Linden K.A., Kabalin J.N., Terris M.K.** Bacteriemia and bacteriuria after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy // J. Urol. — 2000. - Vol. 164. - P. 76-80.
- 274. Loch T., McNeal J.E., Stamey T.A.** Interpretation of bilateral positive biopsies in prostate cancer // J. Urol. — 1995. — Vol. 154. — P. 1078-1083.
- 275. Lodding P., Aus G., Bergdahl S. et al.** Characteristics of screening detected prostate cancer in men 50 to 66 years old with 3 to 4 ng/ml prostate specific antigen // J. Urol. - 1998. - Vol. 159 (Suppl. 3). -P. 899-903.

- 276. Longhi S., Scarpone P., Pansadoro A. et al.** The value of a single biopsy with 12 transperineal cores for detecting prostate cancer in patients with elevated prostate specific antigen // *J. Urol.* - 2001. - Vol. 166. - P. 845-850.
- 277. Luderer A.A., Chen Y, Soriano T.E. et al.** Measurement of the proportion of free to total prostate-specific antigen improves the diagnostic performance of prostate-specific antigen in the diagnostic gray zone of total prostate-specific antigen // *Urology.* - 1995. - Vol. 46. - P. 187-194.
- 278. Lui P.D., Terris MX., McNeal J.E. et al.** Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer // *J. Urol.* - 1995. - Vol. 153. - P. 1000-1003.
- 279. Lundwall A., Lilja H.** Molecular cloning of human prostate specific antigen DNA// *FEBS Lett.* - 1987. -Vol. 214. - P. 317-322.
- 280. Lundwall A.** Characterization of the gene for prostate-specific antigen, a human glandular kallikrein // *Biochem. Biophys. Res. Com.* —1989.-Vol. 161.-P. 1151-1159.
- 281. Madersbacher S., Mian C, Maier U. et al.** Validation of a 10-minute dipstick test for serum prostate-specific antigen // *Eur. Urol.* —1996. - Vol. 30. - P. 446-450.
- 282. Malavaud B., VillersA., Ravery V. et al.** Role of preoperative positive apical biopsies in the prediction of specimen-confined prostate cancer after radical retropubic prostatectomy: a multi-institutional study // *Eur. Urol.* - 2000. - Vol. 37. - P. 281-288.
- 283. Malkowicz S.B.** Serum prostate-specific antigen elevation in the post-radical prostatectomy patient // *Urol. Clin. N. Amer.* — 1996. — Vol. 23. - P. 665.
- 284. Manseck A., Guhr K., Hakenberg O. W. et al.** Are transition zone biopsies necessary when doing rebiopsies on patients with elevated PSA after benign result of a first biopsy? // *Eur. Urol.* - 2001. - Vol. 39 (Suppl. 5). - P. 30.
- 285. Marley G.M., Miller M.C., Kalian M. W. et al.** Free and complexed prostate-specific antigen serum ratios to predict probability of primary prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // *Urology.* — 1996. - Vol. 48 (Suppl. 1). - P. 16-22.
- 286. Mattfeld T., Kestler H.A., Hautmann R. et al.** Prediction of postoperative prostatic cancer stage on the basis of systematic biopsies using two types of artificial neural networks // *Eur. Urol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 530-537.
- 287. Matzkin H., PatelJ.P., Altwein J.E. et al.** Stage T1a carcinoma of prostate // *Urology.* - 1994. - Vol. 43 (Suppl. 1). - P. 11-21.
- 288. Malzkin H., Laufer M., Chen J.Z. et al.** Effect of elective prolonged urethral catheterization on serum prostate-specific antigen concentration// *Urology.* - 1996. - Vol. 48. - P. 63-66.
- 289. McGee R., Herr J.** Human seminal vesicle-specific antigen during semen liquefaction // *Biol. Reprod.* - 1987. - Vol. 37. - P. 431-439.
- 290. McLaughlin P.W., SanderH.M., Jiroutek M.R.** Prostate-specific antigen following prostate radiotherapy: How low can you go? // *J. Clin. Oncol.* - 1996. - Vol. 14. - P. 2889-2892.

- 291. McNeal J.E.** The zonal anatomy of the prostate // Prostate —1981. -Vol. 2. -P. 35-40.
- 292. McNeal J.E., Bostwick D.G.** Intraductal dysplasia: a premalignant lesion of the prostate // Hum. Pathol. - 1986. - Vol. 17. - P. 64-71.
- 293. McNeal J.E.** Cancervolume and site of origine of adenocarcinoma of the prostate: Relationship to local and distant spread // Hum Pathol. - 1992. - Vol. 23. - P. 258-266.
- 294. Meng M. V., Carroll PR.** Local therapy for prostate specific antigen recurrence after definitive treatment // Prostate cancer and Prostatic Diseases. - 2001. - Vol. 4. - P. 20-27.
- 295. Mettlin C, Murphy G.P., Lee F. et al.** Characteristics of prostate cancers detected in a multimodality early detecting program // Cancer —1993. - Vol. 72 (Suppl. 5). - P. 1701-1708.
- 296. Mettlin C, Murphi G.P., Babaian R.G. et al.** The results of a five-year early prostate cancer detection intervention // Cancer. — 1996. — Vol. 77. - P. 150-159.
- 297. Miller P.D., Eardley I., Kirby R.S.** Prostate specific antigen and bone scan correlation in staging and monitoring of patients with prostate cancer// Br. J. Urol. - 1992. - Vol. 70. - P. 295-298.
- 298. Mills S.E., Fowler J.E.J.** Gleason histologic grading of prostatic carcinoma. Correlations between biopsy and prostatectomy specimens // Cancer. - 1986. - Vol. 57. - P. 346-349.
- 299. Morgan T.O., Jacobsen S.J., McCarthy W. F. et al.** Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen in black men // New. Engl. J. Med. - 1996. -Vol. 335. - P. 304-310.
- 300. Morgan T.O., McLeod D.G., Leifer E.S. et al.** Prospective use of free PSA to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total PSA// Prostate. - 1996. - Suppl. 7. - P. 58-63.
- 301. Morote J., Lopez M., Encabo G. et al.** Value of routine transition zone biopsies in patients undergoing ultrasound-guided sextant biopsies for the first time // Eur. Urol. - 1999. - Vol. 35. - P. 294-297.
- 302. Momte J., Encabo G., Lopez M.A. et al.** The free-to-total serum prostate specific antigen ratio as a predictor of the pathological features of prostate cancer// Br. J. Urol. - 1999. - Vol. 83. - P. 1003-1006.
- 303. Morote J, Encabo G., de Torres I.M.** Use of Present Free Prostate-Specific Antigen as a Predictor of the pathological features of clinically localized prostate cancer // Eur. Urol. - 2000. - Vol. 38. - P. 225-229.
- 304. Mostofi F.K., Sesterhenn LA., Davis C.C.J.** Prostatic carcinoma: Problems in the interpretation of prostatic biopsies // Hum. Pathol. - 1992.-Vol. 23.-P. 223-241.
- 305. Moul J. W.** Prostate specific antigen only progression of prostate cancer//J. Urol. - 2000. - Vol. 163. - P. 1632-1642.
- 305. Mrazovac D., Sosic H., Kastelan Z. el al.** Digitally guided prostate biopsies compared to those performed under ultrasonographical guidance // Materials of Central European Meeting (European School of Urology). - 2001. - P. 142.

- 307. Murphy G.P., Barren R.J., Erickson S.J. et al.** Evaluation and comparison of two new prostate carcinoma markers: Free-prostate specific antigen and prostate specific membrane antigen // *Cancer*. — 1996. — Vol. 78.-P. 809-818.
- 308. Murphy G.P., Tino W.T., Holmes E.H. et al.** Measurement of prostate-specific membrane antigen in the serum with a new antibody // *Prostate*. - 1996. - Vol. 28. - P. 266-271.
- 309. Murphy G., Tjoa B., Ragde H. et al.** Phase I clinical trial: T-cell therapy for prostate cancer using autologous cells pulsed with HLA-A0201 specific peptides from prostate-specific membrane antigen // *Prostate*. - 1996.-Vol. 29.-P. 371-380.
- 310. Murray C.L., Jolitz G., Bushhouse S. et al.** The fall in incidence of prostate carcinoma: On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence - Data from the Utah cancer registry // *Cancer*. - 1997. - Vol. 79. - P. 188-189.
- 311. Nadji M., Tabei S.Z., Castro A.** Prostatic specific antigen: an immunohistologic marker for prostatic neoplasms // *Cancer*. — 1991. — Vol. 48. - P. 1229-1232.
- 312. Narayan P., Fournier G., Gajendran V. et al.** Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer // *Urology*. - 1994. -Vol. 44. - P. 519-524.
- 313. Narayan P., Gajendran V., Taylor S. et al.** The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, pre-operative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathological diagnosis in prostate cancer // *Urology*. — 1995. — Vol. 46. — P. 205-212.
- 314. Nash P.A., Bruce J.A., Indudham R. et al.** Transrectalultrasound-guided prostatic nerve blockade eases systematic needle biopsy of the prostate // *J. Urol*. - 1996. - Vol. 155 (Suppl. 2). - P. 607-609. 3\5. Naughton C.K., Ornstein D.K., Smith D.S. et al. Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores // *J. Urol*. - 2000. - Vol. 163. - P. 168.
- 316. Naughton C.K., Miller D.C., Mager D.E. et al.** A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact on cancer detection // *J. Urol*. - 2000. - Vol. 164. - P. 388-392.
- 317. Naughton C.K., Miller D.C., Yan Y. et al.** Impact of transrectal ultrasound guided prostate biopsy on quality of life: a prospective randomized trial comparing 6 versus 12 cores // *J. Urol*. - 2001. - Vol. 165 (Suppl. 1).-P. 100-103.
- 318. Nava L., Montorsi F., Consonni P. et al.** Results of a prospective randomized study comparing 6, 12, and 18 transrectal, ultrasound-guided, sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound // *J. Urol*. - 1997. - Vol. 157 (Suppl. 59). - Abstr.226.
- 319. Nishiya M., Miller G.},, Lookner D.H., Crawford E.D.** Prostate specific antigen density in patients with histologically proven prostate carcinoma // *Cancer*. - 1994. - Vol. 74. - P. 3002-3009.

- 320. Noguchi M., Stamey T.A., McNeal J.E. et al.** Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer//J. Urol. - 2001. -Vol. 166. - P. 104-110.
- 321. Norberg M., Egevad L., Holmberg L. et al.** The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer// Urology. - 1997. - Vol. 50. - P. 562-566.
- 322. O'Dov/d G.J., Miller M.C., Orozko R. et al.** Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis // Urology. - 2000. - Vol. 55 (Suppl. 4). - P. 553-559.
- 323. Oesterling J.E., Brendler CB., Epstein J.I. et al.** Correlation of clinical stage, serum prostatic acid phosphatase and preoperative Gleason grade with final pathological stage in 275 patients with clinically localized adenocarcinoma of the prostate //J. Urol. - 1987. - Vol. 138. - P. 92-98.
- 324. Oesterling J.E., Chan D.W., Epstein J.I. et al.** Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy // J. Urol. — 1988. — Vol. 139. - P. 766-772.
- 325. Oesterling J.E.** Prostate-specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate // J Urol. (Baltimore). - 1991. -Vol. 145. - P. 907.
- 326. Oesterling J.E., BilhartzD.L., TindallD.J.** Clinically useful serum markers for adenocarcinoma of the prostate II: // Prostate-specific antigen. American Urological Association Update Series 10. - 1991. - P. 137.
- 327. Oesterling J.E., Cooner W.H., Jacobsen S.J. et al.** Influence of patient age on the serum PSA concentration: an important clinical observation// Urol. Clin. N. Amer. - 1993. -Vol. 20. - P. 671.
- 328. 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 - P. 860-864.
- 329. Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Cooner W.H.** The use of age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen in men 60 years old or older//J. Urol. - 1995. -Vol. 153. -P. 1160-1163.
- 330. Oesterling J.E.** Age-specific reference ranges for serum PSA //New Engl. J. Med. -1996. - Vol. 335. - P. 345-346.
- 331. Oesterling J.E., Tekohamdani A.H., Martin S.K. et al.** The periurethral glands do not significantly influence the serum prostate specific antigen concentration // J. Urol. (Baltimore). - 1996. - Vol 155 - P. 1658-1660.
- 332. Ohori M., Suyama K., Maru N. et al.** Prognostic significance of systematic needle biopsy findings // J. Urol. - 2000 - Vol 163 (Suppl. 4). - P. 287.
- 333. Ohori M., Graefen M., Karakiewicz P.I. el al.** Improved predictive accuracy in algorithms including systematic biopsy features // J. Urol -2001. -Vol. 160. -Abstract721.

- 334. Omstein O.K., Rao G.S., Smith D.S. et al.** Effect of digital rectal examination and needle biopsy on serum total and percentage of free prostate specific antigen levels // *J. Urol.* (Baltimore) - 1997 - Vol. 157.-P. 195-198.
- 335. Oyen R., Van Popel H., Van de Voorde W. et al.** The significance of focal hypoechoic lesions in the peripheral zone of the prostate // *J Beige Radiol.* - 1995. - Vol. 78. - P. 356-358.
- 336. Pannek J., Subong E.N.P., Jones K.A. et al.** The role of free/total prostate-specific antigen ratio in the prediction of final pathologic stage for men with clinically localized prostate cancer// *Urology.* — 1996 - Vol 48 (Suppl.).-P. 51-54.
- 337. Pareek G., Armenakas N.A., Fracchia J.A.** Periprostatic nerve blockade for transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Urol.* - 2001. -Vol. 166. - P. 894-897.
- 338. Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q. et al.** Serum PSA after anatomic radical prostatectomy // *Urol. Clin. North. Am.* — 1993. — Vol. 20.-P. 713-725.
- 339. Partin A. W., Yoo J., Carter H.B. et al.** The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer // *J. Urol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 110-114.
- 340. Partin A. W., Pearson J.D., Landis P.K. et al.** Evaluation of serum prostate specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases // *Urology.* — 1994. — Vol. 43. — P. 649-656.
- 341. Partin A. W., Carter H.B.** The use of prostate-specific antigen and free/total prostate-specific antigen in the diagnosis of localized prostate cancer// *Urol. Clin. N. Amer.* - 1996. - Vol. 23. - P. 531.
- 342. Partin A.W., Catalona W.J., Southwick PC. et al.** Analysis of percent free prostate-specific antigen (PSA) for prostate cancer detection: Influence of total PSA, prostate volume and age // *Urology.* — 1996. — Vol. 48 (Suppl.). - P. 55-61.
- 343. Partin A. W., Oesterling J.E.** The clinical usefulness of percent free-PSA// *Urology.* - 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 1-3.
- 344. Partin A. W., Piantadosi S., Subong E.N.P. et al.** Clearance rate of serum-free and total PSA following radical retropubic prostatectomy // *Prostate.* - 1996. - Suppl. 7. - P. 35-39.
- 345. Partin A.W., Criley S.R., Subong E.N.P. et al.** Standard versus age-specific prostate specific antigen reference ranges among men with clinically localized prostate cancer: A pathological analysis // *J. Urol.* (Baltimore). - 1996. -Vol. 155. - P. 1336-1339.
- 346. Partin A.W., Kattan M.W., Subong M.S. et al.** Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: a multiinstitutional update // *JAMA.* - 1999. - Vol. 277. - P. 1445-1451.
- 347. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al.** Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium // *Urology.* - 2001. - Vol. 58. - P. 843-848.

- 348. Pearson J.D., Luderer A.A., Metier E.J. et al.** Longitudinal analysis of serial measurements of free and total PSA among men with and with out prostatic cancer // *Urology*. - 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 4-9.
- 349. Peller P.A., Young D.C., Marmaduke D.P. et al.** Sextant prostate biopsies: a histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens // *Cancer*. - 1995. - Vol. 75 (Suppl. 2). - P. 530-538.
- 350. Peters J.L., Thompson A.C., McNicholas T.A. et al.** Increased patient satisfaction from transrectal ultrasonography and biopsy under sedation// *BJU Int*. - 2001. - Vol. 87. - P. 827-830.
- 351. Peyromaure M., Ravery V, Messas A. et al.** Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients // *J. Urol*. - 2002. - Vol. 167. - P. 218-221.
- 352. Piironen T., Pettersson K., Suonpaa M. et al.** In vitro stability of free prostate-specific antigen (PSA) and prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha 1-antichymotrypsin in blood samples // *Urology*. — 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 81-87.
- 353. 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. - P. 193-306.
- 354. Pollack A., Lankford S., Zagars G.K. et al.** Prostate specific antigen density as a prognostic factor for patients with prostate carcinoma treated with radiotherapy// *Cancer*. - 1996. - Vol. 77. - P. 1515-1523.
- 355. Prange W., Erbersdobler A., Hammerer P. et al.** Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy specimens // *Eur. Urol*. - 2001. - Vol. 39 (Suppl. 5). - P. 182.
- 356. Presti J.C., Hovey R., Carroll P. R. et al.** Prospective evaluation of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the detection of nonpalpable and stage T1c carcinoma of the prostate // *J. Urol*. (Baltimore). - 1996. - Vol. 156. - P. 1685-1690.
- 357. Presti J.C.** Systematic biopsy of the prostate: 6 just isn't enough // *Cont. Urol*. -1999, Dec. - P. 11-18.
- 358. Presti J.C. Jr, Chang J.J., Bhargava V. et al.** The optimal systematic prostate biopsy scheme should include eight rather than six biopsies: results of a prospective clinical trial // *J. Urol*. - 2000. - Vol. 163 - P. 163-167.
- 359. Prestigiacomo A.F., Stamey T.A.** Physiological variation of serum prostate specific antigen in the 4.0 to 10.0 ng/ml range in male volunteers//; *J. Urol*. (Baltimore). - 1996. -Vol. 155. - P. 1977-1980.
- 360. Prestigiacomo A.F., Lilja H, Pettersson K. et al.** A comparison of the free fraction of serum prostate specific antigen in men with benign and a cancerous prostates: The best case scenario // *J. Urol*. (Baltimore). — 1996.-Vol. 156. - P. 350-354.

- 361. Prestigiacomo A.F., Stamey T.A.** Can free and total prostate specific antigen and prostatic volume distinguish between men with negative and positive systematic ultrasound guided prostate biopsies? // *J. Urol.* (Baltimore). - 1997. - Vol. 157. - P. 189-194.
- 362. Rabbani F, Stroumbakis N., Kava B.R. et al.** Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies // *J. Urol.* - 1998. - Vol. 159. - P. 1247-1250.
- 363. Ravery V., Boccon-Gibod L.A., Dauge-Geffroy M.C. et al.** Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent / recurrent detectable PSA after radical prostatectomy// *Urology.* - 1994. - Vol. 44. - P. 371-376.
- 364. Ravery V., Schmid H-P., Toublanc M. et al.** Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra capsular disease in T1—T2 prostate cancer? // *Cancer.* - 1996. - Vol. 78. - P. 1079-1084.
- 365. Ravery V., Szabo J., Toublanc M. et al.** A single positive prostate biopsy out of six does not predict a low-volume prostate tumor // *Br. J. Urol.* - 1996. - Vol. 77. - P. 724-728.
- 366. Ravery V., Biltebaud T., Toublanc M. et al.** Diagnostic value of systematic TRUS-guided prostate biopsies // *Eur. Urol.* - 1999. - Vol. 35. - P. 298.
- 367. Ravery V., Goldblatt L., Royer B. et al.** Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 164. - P. 393-396.
- 368. Ravery V., Fontaine E., Vitlers A.** Biopsies prostatiques: modalités techniques et conditions de l'examen // *Prog. Urol.* - 2000. - Vol. 10. - P. 1271-1276.
- 369. Ravery V., Chastang C, Toublanc M. et al.** Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer// *Eur. Urol.* - 2000. - Vol. 37. - P. 449-455.
- 370. Raviv G., Zlotta A.P., Janssen T.H. et al.** Prostatic intraepithelial neoplasia: influence of clinical and pathological data on the detection of prostate cancer//*J. Urol.* - 1996.-Vol. 156.-P. 1050-1055.
- 371. Raviv G., Zlotta A. P., Janssen T.H. et al.** Do prostate specific antigen and PSA density enhance the detection of prostate carcinoma after initial diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia without concurrent carcinoma? // *Cancer.* - 1996. - Vol. 77 (Suppl. 10). - P. 2103-2108.
- 372. Recker F, Kwiatkowski U.K., Piironen T. et al.** Free-to-total prostate specific antigen (PSA) ratio improves the specificity for detecting prostate cancer in patient with prostatism and intermediate PSA levels // *Br. J. Urol.* - 1998. - Vol. 81 (Suppl. 4). - P. 532-538.
- 373. Reissigl A., Klocker H., Pointner J. et al.** Usefulness of the ratio free/total prostate-specific antigen in addition to total PSA levels in prostate cancer screening // *Urology.* - 1996. - Vol. 48 (Suppl.). -P. 62-66.
- 374. Richardson T.O., Wojno K.J., Liang L. W. et al.** Half-life determination of serum free prostate-specific antigen following radical retropubic prostatectomy // *Urology.* - 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 40-14.

- 375. Richie J.P., Catalona W.J., Ahmann F.R. et al.** Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination // *Urology*. - 1993. - Vol. 42. - P. 365-374.
- 376. Riehm M., Rhodes P.R., Cook T.D. et al.** Analysis of variation in prostate-specific antigen values // *Urology*. - 1993. - Vol. 42. - P. 390-397.
- 377. Rodriguez L. V., Terris M.K** Risks and complications of transrectal ultrasound-guided prostate needle biopsy: a prospective study and review of the literature // *J. Urol.* - 1998. - Vol. 160. - P. 2115-2120.
- 378. Roehrborn C.G., Pickens G.J., Carmody.** Variability of repeated serum prostate-specific antigen (PSA) measurements within less than 90 days in a well-defined patient population // *Urology*. - 1996. - Vol. 47. - P. 59-66.
- 379. Roehrborn C.G., Pickens G.J., Sanders J.S.** Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate-specific antigen levels // *Urology*. - 1996. - Vol. 47. - P. 347-352.
- 380. Roehrborn C.G., Gregory A., McConnell J.D. et al.** Comparison of three assays for total serum prostate-specific antigen and percentage of free prostate-specific antigen in predicting prostate histology // *Urology*. — 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 23-32.
- 381. Roehrborn C.G., Boyle P., Gould A.L. et al.** Serum prostate specific antigen as a predictor of prostate volume in men with benign prostatic hyperplasia // *Urology*. - 1999. - Vol. 53. - P. 581.
- 382. Rogatsch H., Hittmair A., Reissigl A. et al.** Microvessel density in core biopsies of prostatic adenocarcinoma: A stage predictor? // *J. Pathol.* - 1997. - Vol. 182. - P. 205-210.
- 383. Rogatsch H., Hominger W., Volgger H. et al.** Radical prostatectomy: the value of preoperative, individually labeled apical biopsies // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 164. - P. 754-758.
- 384. Rogatsch H., Moser P., Volgger H. et al.** Diagnostic effect on an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens // *Hum. Pathol.*-2000.-Vol. 31.-P. 1102-1107.
- 385. Rogers E., Gurpinar T., Dillioglulugil O. et al.** The role of digital rectal examination, biopsy Gleason sum and prostate-specific antigen in selecting patients who require pelvic lymph node dissections for prostate cancer // *Brit. J. Urol.* - 1996. - Vol. 78. - P. 419-425.
- 386. Romics I., Wurzbach D.** The prognostic value of prostate specific antigen in the follow-up of patients after radical prostatectomy // *Int.Urol. Nephrol.* - 1995. - Vol. 27. - P. 319-324.
- 387. Ronnett B.M., Carmichael M.J., Carter K.B. et al.** Does high-grade prostatic intraepithelial neoplasia result in elevated serum prostate specific antigen levels? // *J. Urol.* - 1993. - Vol. 150 (Suppl. 2, Pt. 1). - P. 386-389.
- 388. Rubens D.J., Gottlieb R.H., Maldonado C.E. et al.** Clinical evaluation of prostate biopsy parameters: Gland volume and elevated prostate-specific antigen level // *Radiology*. - 1996. - Vol. 199. - P. 159-163.

- 389. Ruijter E., van Leenders G, Miller G. et al.** Errors in histological grading by prostatic needle biopsy specimens: frequency and predisposing factors // J. Pathol. - 2000. - Vol. 192. - P. 229-233.
- 390. Safaric L.** // ESU Course «TRUS and biopsy - practical aspects» - Geneva, 2001. - Vol. 2. - P. 26-32.
- 391. Safford H.R., Crawford E.D., Mackenzie S.H. et al.** The effect of bicycle riding on serum prostate specific antigen levels // J. Urol. (Baltimore). - 1996. -Vol. 156. - P. 103-105.
- 392. Saliken J.C., Gray R.R., Donnelly B.J. et al.** Extraprostatic biopsy improves the staging of localized prostate cancer // Canad. Assoc. of Radiol. J. - 2000. - Vol. 51. - P. 114-120.
- 393. Salomon L., Colombel M., Patard JJ. et al.** Use of three additional mid biopsies to improve local assessment of prostate cancer in patients with one positive sextant biopsy // Eur. Urol. — 1998. — Vol. 34 (Suppl. 4).-P. 313-317.
- 394. Salomon L., Colombel M., Patard J.J. et al.** Value of ultrasoundguided systematic sextant biopsies in prostate tumor mapping // Eur. Urol. - 1999. - Vol. 35. - P. 289-293.
- 395. Santucci R.A., Brawer MX.** Correlation of PSA and ultrasonography in the evaluation of patients with carcinoma of the prostate // Semin. Urol. - 1994. - Vol. 12. - P. 252-264.
- 396. Santucci R.A., Lange P.H.** Treatment of the patient with a rising PSA (biochemical failure) following radical prostatectomy / In: «Topics in Clinical Urology Medical and Surgical Management of Prostate Cancer». R.G.Middleton (Ed.). - NY: Igaku-Shoin Medical Publishers, 1996.
- 397. Savage P., Waxman J.** PSA and prostate cancer diagnosis // Eur. J. Cancer. - 1996. - Vol. 32A. - P. 1097-1099.
- 398. SawyerR., Berman JJ., Borkowski A. et al.** Prostate-specific antigen in black men // Lancet. - 1996. - Vol. 347. - P. 1329.
- 399. Scaletscky R., Koch M.O., Gray G.F., Smith J.A.** Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen //J. Urol. - 1994. -Vol. 152. - P. 129-131.
- 400. Scardino P.T., Weaver R., Hudson M.A.** Early detection of prostate cancer// Hum. Pathol. - 1992. - \bl. 23. - P. 211-222.
- 401. SchildS.E., WongW.W.,GradoG.L. et al.** Radiotherapy for isolated increases in serum prostate specific antigen levels after radical prostatectomy// Mayo Clin. Proc. - 1994. - 1. 69. - P. 613-619.
- 402. SchmidH.P., McNealJ.E., Stamey T.A.** Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific antigen in patients with untreated diseases as a measure of increasing cancer volume // Cancer. - 1993. - Vol. 71. - P. 2031-2040.
- 403. Schmid H.P., Ravery V., Billebaud T. et al.** Early detection of prostate cancer in men with prostatism and intermediate prostate-specific antigen levels // Urology. - 1996. - 47. - P. 699-703.

- 404. Schostak M., Panick M., Goessl C et al.** Optimising local anaesthesia for systematic tenfold prostatic biopsy // Eur. Urol. - 2001. - Vol. 39 (Suppl. 5). - P. 181.
- 405. Schroder F.H., van der Crujisen-Koeter. et al.** Prostate cancer detection at low prostate specific antigen // J. Urol. — 2000. — Vol. 163 (Suppl. 3). - P. 806-812.
- 406. Schwartz M.K., Smith C, Schwartz D. et al.** Evaluation of the Hybritech free (PSA-f) and total PSA (PSA-t) // AACR Annual. Meeting. - 1996.
- 407. Scott KM., Fanta P., Calaluce R. et al.** Diagnostic frozen prostate sextant biopsies: An approach for preserving protein and RNA for additional studies // Prostate. - 2000. - Vol. 44. - P. 296-302.
- 408. Seaman E. K, Whang I. S., Cooner W. et al.** Predictive value of prostate-specific antigen density for the presence of micrometastatic carcinoma of the prostate // Urology. - 1994. - Vol. 43. - P. 645-648.
- 409. Sebo T.J., Bock B.J., Cheville J.C. et al.** The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy // J. Urol. — 2000. — Vol. 163.-P. 174-178.
- 410. Semjonow A., Hamm M., Raltert P.** Half-life of prostate specific antigen after radical prostatectomy: the decisive predictor of curative treatment? // Eur. Urol. - 1992. - Vol. 21. - P. 200-205.
- 411. Semjonow A., Brandt B., Oberpenning F. et al.** Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values // Prostate. - 1996. - Suppl. 7. - P. 3-16.
- 412. Semjonow A., Oberpenning F., Brandt B. et al.** Impact of free prostate-specific antigen on discordant measurement results of assays for total prostate-specific antigen// Urology. — 1996. — Vol. 48 (Suppl.). — P. 10-15.
- 413. Seymour H., Perry M.J.A., Lee-Elliot C et al.** Pain after transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy: the advantages of periprostatic local anaesthesia // BJU Int. - 2001. - Vol. 88. - P. 540-544.
- 414. ShepherdD., Keetch D.W., Humphrey P. A. et al.** Repeat biopsy strategy in men with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy //J. Urol. - 1996. - Vol. 156 (Suppl. 2, Pt. 1). - P. 460-463.
- 415. Sieber P.R., Rommel P.M., Augusta V.E. et al.** Antibiotic prophylaxis in ultrasound-guided transrectal prostate biopsy // J. Urol. - 1997. - Vol. 157 (Suppl. 6). - P. 2199-2200.
- 416. Slavin K.** The effect of exogenous testosterone on total and free prostate specific antigen levels in healthy young men // J. Urol. (Baltimore). - 1996. - Vol. 156. - P. 441-442.
- 417. Smith D.S., Catalona W.J.** Rate of change in serum prostatic specific antigen levels as a method for prostate cancer detection // J. Urol. — 1994.-Vol. 152.-P. 1163-1167.
- 418. Smith D.S., Catalona W.J., Herschman J.D.** Longitudinal screening for prostate cancer with prostate-specific antigen // JAMA. — 1996. — Vol. 276 (Suppl. 16). - P. 1309-1315.

- 419. Smith D.S., Carvalhal G.F., Mager D.E. et al.** Use of lower prostate-specific antigen cutoffs for prostate cancer screening in black and white men // J. Urol. - 1998. - Vol. 160 (Suppl. 5). - P. 1734-1738.
- 420. Smitt M.C., Heltzel M.** The results of radical prostatectomy at a community hospital during the prostate specific antigen era // Cancer. — 1996. - Vol. 77. - P. 928-933.
- 421. Soloway M.S., Obek C** Periprostatic local anaesthesia before ultrasound guided prostate biopsy // J. Urol. — 2000. — Vol. 163. — P. 172-173.
- 422. Southwick PC, Catalona W.J., Partin A.W. et al.** Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial//J. Urol. - 1999. -Vol. 162. - P. 1346.
- 423. Speights V.O., Brawn P.N.** Serum prostate specific antigen levels in non-specific granulomatous prostatitis // Brit. J. Urol. — 1996. — Vol.77.- P. 408-410.
- 424. Stackhouse G.B., Sesterhenn A., Bauer JJ. et al.** P53 and BCL-2 immunohistochemistry in pretreatment prostate needle biopsies to predict recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy // J. Urol. — 1999. - Vol. 162. - P. 2040-2045.
- 425. Stamey T.A., Yang N., Hay A.R. et al.** Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate // N. Engl. J. Med. — 1987.-Vol. 317.-P. 909-916.
- 426. Stamey T.A., Kabalin J.N., McNeal J.E. et al.** Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients // J. Urol. - 1989. - Vol. 141 (Suppl.).-P. 1076-1083.
- 427. Stamey T.A., Chen Z., Prestigiacomo A.** Serum prostate specific antigen binding alpha 1-antichymotrypsin: influence of cancer volume, location and therapeutic selection of resistant clones // J. Urol. (Baltimore). - 1994. - Vol. 152. - P. 1510-1514.
- 428. Stamey T.A., Prestigiacomo A.F., Chen Z.** Standardization of immunoassays for prostate specific antigen: a different view based on experimental observations // Cancer. - 1994. - Vol. 74. - P. 1662-1666.
- 429. Stamey T.A.** Making the most out of six systematic sextant biopsies // Urology. - 1995. - Vol. 45. - P. 2-12.
- 430. Stamey T.A.** Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity//J. Urol. (Baltimore). - 1996. -Vol. 155. - P. 1657.
- 431. Stein A., deKernion J.B., Smith R.B. et al.** Prostate specific antigen levels after radical prostatectomy in patients with organ-confined and locally extensive prostate cancer // J. Urol. - 1992. - Vol. 147. - p. 942-946.
- 432. Steinberg D.M., Sauvageot J., Piantadosi S. et al.** Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community settings // Am. J. Surg. Pathol. — 1997. — 21. — P. 566-576.
- 433. Stenman U.H., Leinonen J., Alfthan H. et al.** A complex between prostate-specific antigen and alpha-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of

patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer // *Cancer. Res.* — 1991.-Vol. 51.-P. 222-226.

**434. Stenman U.H.** Free-to-total prostate specific antigen ratio as a single test for detection of significant stage T1c prostate cancer //, *Urol. (Baltimore).* - 1996. - Vol. 156. - P. 1047-1048.

**435. Stephan C, Jung K, Lein M. et al.** The ratio of free to total prostate-specific antigen in serum is correlated to the prostate volume // *Int. J. Cancer.* - 1996. - Vol. 67. - P. 461-462.

**436. Stephan C, Lein M., Jung K et al.** The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia // *Cancer.* - 1997. - Vol. 79. - P. 104-109.

**437. Stephenson R.A., Smart C.R., Mineau G.P. et al.** The fall in incidence of prostate carcinoma: On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence — Data from the Utah cancer registry // *Cancer.* - 1996. - Vol. 77. - P. 1342-1348.

**438. Stephenson R.A.** The fall in incidence of prostate carcinoma: On the down side of a prostate specific antigen induced peak in incidence —Data from the Utah cancer registry // *Cancer.* - 1997. - Vol. 79. - P. 189-190.

**439. Stewart C.S., Leibovich B.C., Weaver A.L. et al.** Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after negative sextant biopsies // *J. Urol.* - 2001. - Vol. 166. - P. 86-91.

**440. Stock R.G., Stone N.N., Dewyngaert J.K. et al.** Prostate specific antigen findings and biopsy results following interactive ultrasound guided transperineal brachytherapy for early stage prostate carcinoma // *Cancer.* - 1996. - Vol. 77. - P. 2386-2392.

**441. Svetec D., McCabe K., Peretsman S. et al.** Prostate rebiopsy is a poor surrogate of treatment efficacy in localized prostate cancer // *J. Urol.* - 1998. - Vol. 159. - P. 1606-1608.

**442. Takahashi C, Miyagawa L, Kumano S. et al.** Detection of telomerase activity in prostate needle biopsy // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 494-498.

**443. Taneja S.S., Penson D.V., Epelbaum A. et al.** Does site specific labeling of sextant biopsy cores predict the site of extracapsular extension in radical prostatectomy surgical specimen? // *J. Urol.* - 1999. - Vol. 162.-P. 1352-1358.

**444. Tchetgen M.B., Song J. T., Strawderman M. et al.** Ejaculation increases the serum prostate-specific antigen concentration // *Urology.* — 1996.-Vol. 47.-P. 511-516.

**445. Terns M.K., Haney D.J., Johnstone I.M. et al.** Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies // *Urology.* — 1995. — Vol. 45. - P. 75-80.

**446. Terris M.K., Pham Q. T., Issa MM. et al.** Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing TRUS-guided prostate biopsies are not indicated // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 204-206.

**447. Terris M.K., Wallen E.M., Stamey T.A.** Comparison of mid-lobe versus lateral systematic sextant biopsies in the detection of prostate cancer// *Urol. Int.* - 1997. -Vol. 59. - P. 239-242.

- 448. Terris M.K.** Extended field prostate biopsies: too much of a good thing? // *Urology*. - 2000. - Vol. 55. - P. 457-460.
- 449. Thickman D., Speers W.C., Philpott P.J. et al.** Effect of the number of core biopsies of the prostate on predicting Gleason score of prostate cancer // *J. Urol.* - 1996. - Vol. 156. - P. 110-113.
- 450. Thiel R.P., Oesterling I.E., Wojno K.J. et al.** Multicenter comparison of the diagnostic performance of free prostate-specific antigen // *Urology*. - 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 45-50.
- 451. Thomas G.V., Schrage M.I., Rosenfeld L. et al.** Preoperative prostate needle biopsy p27 correlates with subsequent radical prostatectomy p27, Gleason grade and pathological stage // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 164. - P. 1987-1991.
- 452. Пон W.F., Gadban F., Truss M.C. et al.** Prostate-specific antigen density-A reliable parameter for the detection of prostate cancer? // *Wld. J. Urol.* - 1996. - Vol. 14. - P. 53-58.
- 453. Tochigi T. et al.** // *Jap. J. Urol.* - 2001. - Vol. 92. - P. 609-614.
- 454. Tollon C., Soulie M., Mouly P. et al.** Valeur predictive de la biopsie prostatique // *Prog. Urol.* - 1995. - Vol. 5 (Suppl. 1). - Abstract. P29.
- 455. Tombal B., Tajjedine N., Opsomer R. et al.** Site specific labeling of sextant biopsy cores helps to predict extracapsular extension of prostate cancer // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 163 (Suppl. 4). - P. 187.
- 456. Toubert M.E., Guillet J., Chiron M. et al.** Percentage of free serum prostate-specific antigen: A new tool in the early diagnosis of prostatic cancer // *Eur. J. Cancer.* - 1996. - Vol. 32A. - P. 2088-2093.
- 457. Trapasso J.G., deKernion J.B., Smith R.B., Dorey F.** Incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy // *J. Urol.* - 1994. - Vol. 152. - P. 1821-1825.
- 458. Uzzo R.G., Wei J.T., Waldbaum R.S. et al.** The influence of prostate size on cancer detection // *Urology*. - 1995. - Vol. 46. - P. 831-836.
- 459. Vaidya A., Soloway M.S.** Periprostatic local anaesthesia before ultrasound guided prostate biopsy // *J. Urol.* - 2000. - Vol. 163. - P. 135-138.
- 460. Vancangh P. J., Denayer P., Devischer L. et al.** Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio improves the discrimination between prostate cancer and benign prostatic hyperplasia (BPH) in the diagnostic gray zone of 1.8 to 10 ng/ml total PSA // *Urology*. - 1996. - Vol. 48 (Suppl.). - P. 67-70.
- 461. Vancangh P. J., Denayer P., Sauvage P. et al.** Free to total prostate-specific antigen (PSA) ratio is superior to total-PSA in differentiating benign prostate hypertrophy from prostate cancer // *Prostate*. - 1996. - Suppl. 7. - P. 30-34.
- 462. Vaniersel M. P., Thomas C.M.G., Segers M.F.C. et al.** The use of ultrasensitive prostate-specific antigen assays in the detection of biochemical recurrence after radical prostatectomy // *Brit. J. Urol.* - 1996. - Vol. 77. - P. 418-422.

- 463. Vaniersel M.P., Witjes W.P.J., Thomas C.M.G. et al.** Review on the simultaneous determination of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen // *Prostate*. - 1996. - Suppl. 7. - P. 48-57.
- 464. Vashi A.R., Wojno K.J., Gillespie B. et al.** A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume // *J. Urol.* - 1998. - Vol. 159. - P. 920-924.
- 465. Vaughan E.D., Schlegel P.N., Perlmutter PA.** Clinician's manual on prostate-specific antigen (PSA). - London: Science Press, 1999.
- 466. Veiga E.G., Castelo L.A., Suarez G. et al.** Technique of prostatic ultrasound guided biopsies with 10 samples. Is it useful? // *Eur. Urol.* - 2001. - Vol. 39 (Suppl. 5). - P. 182.
- 467. Veltri R.W., Miller M.C.** Free/total PSA ratios improve differentiation of benign and malignant disease of the prostate: critical analysis of two different test populations // *Urology*. - 1999. - Vol. 53. - P. 736-745.
- 468. Walsh P.C.** Why make an early diagnosis of prostate cancer? // *J. Urol. (Baltimore)*. - 1992. - Vol. 147. - P. 853.
- 469. Walsh P.C.** Prostate specific antigen after gonadal androgen with drawal and deferred flutamide treatment // *J. Urol. (Baltimore)*. - 1996. - Vol. 155. - P. 1705.
- 470. Wang M.C., Valenzuela L.A., Murphy G.P. et al.** Purification of a human prostate specific antigen // *Invest. Urol.* - 1979. - Vol. 17. - P. 159-163.
- 471. Wang T.J., Hill T.M., Sokoloff R.L. et al.** Dual monoclonal antibody immunoassay for free prostate-specific antigen // *Prostate*. - 1996. - Vol. 28. - P. 10-16.
- 472. Wang X., Brannigan R.E., Rademaker A.W. et al.** One core positive prostate biopsy is a poor predictor of cancer volume in the radical prostatectomy specimen // *J. Urol.* - 1997. - Vol. 158. - P. 1431-1435.
- 473. Watt K., Lee P.-J., M'Timkulu T. et al.** Human prostate-specific antigen: Structural and functional similarity with serine proteases // *Proc. Nat. Acad. Sci.* - 1986. - Vol. 83. - P. 3166-3170.
- 474. Wills M.L., Hamper U.M., Partin A.W., Epstein JJ.** Incidence of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia in sextant needle biopsy specimens // *Urology*. - 1997. - Vol. 49. - P. 367-373.
- 475. Wills M.L., Sauvageot J., Partin A.V. et al.** Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage // *Urology*. — 1998. — Vol. 51. — P. 759-764.
- 476. Wolff J.M., Bares R, Jung P.K. et al.** Prostate-specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer // *Urol. Int.* — 1996. - Vol. 56. - P. 169-173.
- 477. Wolff J.M., Boeckmann W., Borchers H. et al.** Prostate-specific antigen: Insufficient discrimination between benign prostatic hyperplasia and organ-confined prostate cancer // *Urol. Int.* — 1996. — Vol. 57. — P. 170-174.

- 478. Wolff J.M., Boeckmann W., Elfert P.J. et al.** Clinical use of prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density in the staging of patients with cancer of the prostate // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 30. — P. 451-457.
- 479. Wolff J.M., Boeckmann W., Elfert P. et al.** Prostate-specific-antigen-density in the evaluation of lymph-node status in clinically localized prostate cancer//Aktuel. Urol.- 1996.-Vol. 27.-P. 136-140.
- 480. Wolff J.M., Borchers K, Etfert P.J. et al.** Free-to-total prostate-specific antigen serum concentrations in patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // Brit. J. Urol. - 1996. - Vol. 78. - P. 409-413.
- 481. Woodrum D., French C, Shamel L.B.** Stability of free prostate-specific antigen in serum samples under a variety of sample collection and sample storage conditions // Urology. — 1996. — Vol. 48 (Suppl.). — P. 33-39.
- 482. Wu C.L., Carter N. B., Naqibuddin M. et al.** Effect of local anaesthetics on patient recovery after transrectal biopsy // Urology. — 2001. — Vol. 57. - P. 925-929.
- 483. Yorukoglu K., SagolO., Ozkara E. et al.** Comparison of microvascularization in diagnostic needle biopsies and radical prostatectomies in prostate carcinoma // Eur. Urol. - 1999. - Vol. 35. - P. 109-112.
- 484. Zincke H.** Impact of prostate-specific antigen screening on prostate cancer // Urology. - 1996. - Vol. 47. - P. 783.
- 485. Zlotta A., Djavan B., Ekane S. et al.** Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? A prospective study on the influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield // Eur. Urol. - 2000. - Vol. 37 (Suppl. 2). - Abstr. 295.

## Интернет-ссылки

- [http://www.drrajmd.com/tests/prostate\\_ultrasound\\_and\\_biopsy.htm](http://www.drrajmd.com/tests/prostate_ultrasound_and_biopsy.htm)
- <http://www.health.harvard.edu/flig/diagnostics/transrectal/transrectal.shtml>
- <http://www.prostrcision.com>
- <http://www.cpi-prostate.com/pages/home.html>
- [http://www.store.discount-planet-2002.com/prostate\\_biopsy.html](http://www.store.discount-planet-2002.com/prostate_biopsy.html)
- <http://www.pslgrouP.com/dg/ICFC9E.htm>
- [http://www.urologyin.com/prostate\\_biopsy.html](http://www.urologyin.com/prostate_biopsy.html)
- <http://www.cancerpage.com/cancernews/cancernews3643.htm>
- <http://www.library.utoronto.ca/medicine/prostate/biopsyl.html>
- <http://www.medhelP.org/perl6/urology/archive/5216.html>
- <http://www.acponline.org/journals/ecp/novdec99/lieberman.htm>
- <http://www.computer.org/proceedings/pacmedtek/8667/86670109abs.htm>
- <http://www.behavemedxonykbase/topic/medtest/hw5468/whydone.htm>
- <http://www.karmanos.org/news/afternega.html>
- <http://www.cancernetwork.com/consults/ccp9705b.htm>
- <http://www.ontumor.com/prostate/news/072600prostate.htm>
- <http://prostate.urol.jhu.edu/clinic/surgery/surg.html>
- <http://www.cancer101.net/prostate/news/072600prostate.htm>
- [http://www.drcatalona.com/journal/Article\\_283/journal\\_article1.htm](http://www.drcatalona.com/journal/Article_283/journal_article1.htm)
- [http://www.oncolink.upenn.edu/specialty/surgonc/ahcpr\\_radpc.html](http://www.oncolink.upenn.edu/specialty/surgonc/ahcpr_radpc.html)
- <http://www.drmarkavon.com>
- <http://www.medscape.com/reuters/prof/2000/05/05.12/20000512clin012.htm>
- <http://www.cancerlinksusa.com>

- <http://rattler.cameron.edu/prostate/lay/apilgrim>
- [http://cancer.med.upenn.edu/specialty/surg\\_onc/ahcpr\\_radpc.html](http://cancer.med.upenn.edu/specialty/surg_onc/ahcpr_radpc.html)
- [http://www.innerness.com/Health/Prostate\\_Health\\_nots.htm](http://www.innerness.com/Health/Prostate_Health_nots.htm)
- <http://www.urolog.nl/artsen/features/walsh.asp>
- <http://www.hollywoodurology.com/radpros.html>
- <http://www.krongrad-urology.com/>
- <http://www.drferzli.com/prostate/tsld001.htm>
- <http://www.comed.com/Prostate/onik-cryoablation.html>
- [http://www.oncolink.upenn.edu/cancer\\_news/focus/rad\\_prostate.html](http://www.oncolink.upenn.edu/cancer_news/focus/rad_prostate.html)
- <http://www.hopeforprostatecancer.com/comparisons/comparisons.html>
- <http://www.prostrcision.com>
- <http://rattler.cameron.edu/prostate/lee/big/lee3.html>
- <http://www.clevelandclinic.org/urology/news/prostate/vol6a.htm>
- <http://www.uro-assoc.com/prostratecancer.htm>
- <http://www.prostatepointers.org/iceballs/drcohen2.html>
- <http://www.cancer.med.umich.edu/prostcan/prostcan.html>
- <http://www.drferzli.com/prostate/index.htm>
- [http://www.docgottesman.com/prostatectomy\\_frequestion.htm](http://www.docgottesman.com/prostatectomy_frequestion.htm)
- <http://www.ontumor.com>
- <http://www.cooleyville.com/abstracts/abaur.htm>
- [http://www.findarticles.com/cf\\_0/mOVPB/1998\\_Oct\\_1/53179630/p1/article.jhtml](http://www.findarticles.com/cf_0/mOVPB/1998_Oct_1/53179630/p1/article.jhtml)
- <http://www.cancerlinksusa.com/prostate/mdex.htm>
- <http://jama.ama-assn.org/issues/v281n17/abs/joc81655.html>
- <http://www.lovehappens.com/medical/library/abstracts/abstract4428.html>
- <http://omni.ac.uk/browse/mesh/detiii/C0033573L0033573.html>
- <http://www.oncolink.upenn.edu/disease/prostate/support/pca23.html>
- <http://www.cooleyville.com/abstracts/abrp99.htm>
- <http://www.computermotion.com/index.html>
- <http://www.comed.com/Prostate/Glossary.html>
- <http://www.science-press.com>