

## Трудности стадирования рака предстательной железы

И.В. Лукьянов

Кафедра урологии и хирургической андрологии РМАПО, Москва

Контакты: Игорь Вячеславович Лукьянов i.v.lukianov@mail.ru

*Выбор метода лечения при раке предстательной железы зависит от возраста больного, сопутствующих заболеваний и распространенности опухолевого процесса. Основные методы на этапе обследования, при котором определяется стадия процесса, следующие: определение простатического специфического антигена, пальцевое ректальное исследование, трансректальная биопсия под контролем трансректального ультразвукового исследования, лучевые методы визуализации, оценка степени дифференцировки опухоли, радиоизотопная сцинтиграфия скелета. В настоящее время одним из основных направлений при стадировании опухолевого процесса для определения лечебной тактики является разработка прогностических моделей — номограмм — на основе анализа предикторов опухолевой экспансии.*

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, диагностические методы определения стадии процесса, прогностические модели рака предстательной железы

### Difficulties in determining the stage of prostate cancer

I.V. Lukianov

Department of Urology of the Russian Medical Academy of Post Diploma Training

*The choice of a technique of treatment of prostate cancer depends on the age of the patient, accompanying diseases and prevalence of tumoral process. The basic methods at an inspection stage at which the cancer stage is defined are: definition of prostate specific membrane antigen, rectal examination, results of the rectal ultrasound guided biopsy, prostate imaging methods and an estimation of a grade of a tumor. Nowadays one of the main directions of determining the treatment for various stages of tumor is the development of prognostic models based on the analysis of predictors for tumor expansion.*

**Key words:** prostate cancer, diagnostic methods of tumor stage, prognostic models for prostate cancer

Выбор метода лечения пациентов, страдающих раком предстательной железы (РПЖ), зависит от оценки врачом распространенности опухолевого процесса на основании результатов клинического обследования, возраста пациентов, наличия сопутствующих заболеваний [1]. Основными методами на этапе обследования, при котором определяется стадия процесса, являются: определение уровня простатического специфического антигена (ПСА), пальцевое ректальное исследование (ПРИ), результаты трансректальной биопсии под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ), лучевые методы визуализации (ТРУЗИ, магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография), радиоизотопная сцинтиграфия скелета [2–7]. Таким образом, клиническое стадирование опухолевого процесса — один из важнейших этапов в диагностике и выборе дальнейшего плана лечения больного.

**ПСА.** Впервые ПСА был выделен из семенной жидкости в 1979 г. Тогда же было установлено его наличие в ткани предстательной железы (ПЖ). В 1980 г. L.D. Papsidero и соавт. создали серологический тест для определения уровня сывороточного ПСА [8]. Начиная с 1987 г. ПСА широко используют в диагностике РПЖ, установлении стадии процесса, оценке эффективности лечения [6–9].

ПСА представляет собой гликопротеин, вырабатываемый секреторным эпителием ПЖ и обеспечивающий разжижение эякулята. Концентрация ПСА в эякуляте равна примерно 1 млн мкг/мл, тогда как в сыворотке крови в отсутствие заболеваний ПЖ не более 4 нг/мл.

В сыворотке крови ПСА находится в 2 формах: свободной и связанной с различными антипротеазами. Содержание свободной формы составляет 20 % от общего количества ПСА. Большая часть ПСА, доступная для лабораторного определения, находится в комплексе с  $\alpha$ 1-антихимотрипсином (АХТ). Незначительная часть ПСА связана с  $\alpha$ 2-макроглобулином. Понятие «общий ПСА» подразумевает сумму концентраций свободного ПСА и ПСА, связанного с АХТ [6, 7, 9]. Повышение уровня ПСА может быть обусловлено целым рядом причин, среди которых наиболее значимы РПЖ, доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), наличие воспаления или инфекции в ПЖ [4, 10].

В 2007 г. L. Sun и соавт. провели ретроспективное исследование порогового уровня ПСА и скорости прироста уровня ПСА. Исследование включало 12 078 больных, которым выполняли биопсию ПЖ. В зависимости от возраста больных распределили на 2 группы: старше 50 лет (1-я) и младше 50 лет (2-я). РПЖ выяв-

лен у 14,2 % пациентов 1-й группы и у 4,4 % 2-й группы. Уровень ПСА в данных группах статистически достоверно различался и составлял 6,3 и 1,3 нг/мл у больных РПЖ в 1-й и 2-й группах соответственно. При оценке порогового уровня ПСА и скорости прироста уровня ПСА на основании построения ROC-кривой определены следующие показатели: пороговое значение ПСА 2,3 нг/мл, скорость прироста уровня ПСА 0,60 нг/мл в год [11].

В настоящее время на основании данных исследований пороговое значение уровня ПСА для ранней диагностики РПЖ Европейской ассоциацией урологов определено как 2,5 нг/мл, скорость прироста уровня ПСА 0,60 нг/мл в год.

Однако наибольшие трудности при интерпретации данных по содержанию общего ПСА в сыворотке крови возникают в отношении мужчин с уровнем ПСА в диапазоне от 2,5 до 10 нг/мл, называемом «серой зоной», так как в эту группу наряду с больными РПЖ попадают пациенты, страдающие простатитом и ДГПЖ. По результатам биопсии ПЖ под контролем ТРУЗИ РПЖ выявляют у 20–30 % мужчин данной группы, а в 70–80 % случаев мужчины подвергаются ненужным биопсиям. И наоборот, уровни ПСА в пределах нормального диапазона не исключают возможность наличия РПЖ [12].

Наряду с рекомендованным пороговым значением уровня ПСА определены возрастные изменения нормального уровня ПСА, составлена таблица зависимости уровня ПСА от возраста. Исследователи считают такой подход более точным, чем использование определенного порога уровня ПСА, так как показатели ПСА у молодых пациентов ниже, а у пожилых — выше. Использование данных ПСА с учетом возраста пациентов способствует увеличению чувствительности и специфичности теста, а также помогает избежать «ненужных» биопсий [13].

Эта концепция в последнее время подвергается критике из-за опасения того, что использование более высоких пороговых значений ПСА для пожилых людей с непальпируемым РПЖ может отодвинуть выявление рака на более позднее время и тем самым ухудшить прогноз болезни [14, 15].

С целью повышения диагностической ценности теста ПСА, особенно в диагностике ранних стадий опухоли, используют ряд индексов: отношение свободный/общий ПСА ( $f/t$  ПСА), отношение ПСА к объему ПЖ — плотность ПСА (ПСА-D), скорость увеличения ПСА (ПСА-V) и время удвоения ПСА (ПСА-DT). С возрастом отмечается закономерное повышение уровня ПСА, поэтому используют индекс ПСА-D, который вычисляют по формуле:  $\text{ПСА-D} = \text{ПСА (нг/мл)} / \text{объем ПЖ (см}^3\text{)}$  [12, 16, 17].

Скорость прироста ПСА (ПСА-V) — абсолютная величина изменения уровня ПСА во времени, которая

повышает специфичность ПСА при выявлении РПЖ. Скорость прироста ПСА определяется как абсолютный годовой прирост ПСА в сыворотке крови (нг/мл/год). Основываясь на данных нескольких исследований, руководство NCCN (National Comprehensive Cancer Network) рекомендует при ПСА-V > 0,5 нг/мл/год и > 0,75 нг/мл/год выполнять биопсию ПЖ мужчинам с уровнями ПСА < 4 нг/мл и 4–10 нг/мл соответственно [18]. Несмотря на большое количество исследований, посвященных диагностике ранних форм РПЖ и стадированию РПЖ на основании уровня ПСА и различных его фракций и индексов, различных его пороговых значений, вероятность улучшения диагностики РПЖ при невысоком уровне ПСА невелика. Так, Н.Л. Lubold и соавт. на вопрос, можно ли улучшить диагностику РПЖ посредством новых параметров ПСА, отвечают отрицательно. При показателях ПСА от 2,5 до 6,0 нг/мл предстоит доказать наличие рака при последующих исследованиях, а при уровне ПСА > 10 нг/мл дополнительные параметры ПСА имеют значительную ценность [19].

**ПРИ** — рутинный метод обследования больных с подозрением на РПЖ. В большинстве скрининговых программ, проводимых в настоящее время, ПРИ применяют наряду с измерением уровня ПСА. ПРИ позволяет выявить опухоли ПЖ, локализующиеся в периферических отделах, если их объем превышает 0,2 мл. Оценка результатов ПРИ во многом субъективна и зависит от квалификации и опыта врача. При пальцевом исследовании необходимо дифференцировать РПЖ и такие заболевания, как ДГПЖ, простатит, камни ПЖ, полипы или рак прямой кишки, anomalies семенных пузырьков [10].

Выявление патологических изменений в ПЖ свидетельствует о наличии РПЖ в 15–40 % случаев (в зависимости от опыта врача). Использование ПРИ для скрининга при бессимптомном РПЖ, по данным литературы, приводит к выявлению заболевания только в 0,1–4,0 % случаев [20]. Однако, по данным исследования G.F. Garvalhal и соавт., чувствительность ПРИ в диагностике РПЖ у больных с уровнем ПСА, не превышающем 4,0 нг/мл, составила от 5 до 30 % в зависимости от уровня ПСА [21].

**ТРУЗИ** — один из основных и наиболее доступных методов обследования больных.

С наибольшей достоверностью определить распространенность опухолевого процесса возможно при массивном опухолевом поражении ПЖ (стадии T3, T4). Поэтому, основываясь на ультразвуковой картине, достоверно поставить диагноз локализованного РПЖ довольно сложно. Данные о чувствительности и специфичности ТРУЗИ достаточно разнятся, что, видимо, объясняется неоднородными группами больных, представленных в исследованиях, различиями в уровне квалификации исследователей, степени ос-

нащенности. Так, в исследовании С.А. Немап-Аскал и соавт. представлены результаты обследования 204 больных с повышенным уровнем ПСА. Изменения при ТРУЗИ, характерные для опухолевого поражения, выявлены в 54 (26 %) случаях, при мультифокальной биопсии ПЖ под контролем ТРУЗИ РПЖ выявлен в 25 (46 %) случаях. Среди больных, у которых при обследовании были выявлены изменения только при ТРУЗИ, РПЖ при биопсии был выявлен лишь в 20 % случаев. Кроме того, в данной выборке больных большинство пациентов имели первичный уровень ПСА >15 нг/мл [22]. В работе J. Martinez de Hurtado и соавт. показана положительная прогностическая ценность ТРУЗИ в зависимости от характера ультразвуковых изменений паренхимы ПЖ. При наличии гипоехогенных узловых образований в периферических зонах ПЖ положительная прогностическая ценность ТРУЗИ составляла 55,7 %, при наличии гетерогенных изменений — 77,8 % [23]. В исследовании, проведенном F. Maу и соавт., выполнен сравнительный анализ результатов обследования 54 больных РПЖ. Всем больным перед радикальной простатэктомией (РПЭ) выполняли МРТ и ТРУЗИ, результаты патоморфологического исследования сравнивали с результатами лучевых исследований. При сравнении особое внимание уделяли выявлению экстракапсулярной инвазии (ЭИ) опухоли, инвазии опухоли в семенные пузырьки. Прогностическая ценность ТРУЗИ составляла 63 % [12].

Таким образом, диагностическая точность выявления экстракапсулярного распространения опухоли при ТРУЗИ составляет 58–86 %, специфичность — 46–91 %, чувствительность — 50–90 %, диагностическая точность опухолевого поражения семенных пузырьков — 78 %, чувствительность — 22–60 %, специфичность — 79 % [24].

В ряде некоторых исследований на небольшом материале показана хорошая чувствительность и специфичность трехмерного ТРУЗИ (3D-ТРУЗИ). Так, M. Mitterberger и соавт. провели 3D-ТРУЗИ 180 больным с локализованным РПЖ перед РПЭ. По результатам патоморфологического исследования и 3D-ТРУЗИ проведен сравнительный анализ. В 69 случаях при патоморфологическом исследовании выявлено экстрапростатическое распространение опухоли. По данным 3D-ТРУЗИ правильный диагноз выставлен в 58 случаях. Положительная прогностическая ценность метода для диагностики ЭИ составила 94 %, чувствительность — 84 %, специфичность — 96 % [25].

Таким образом, по результатам ТРУЗИ достоверно судить о наличии опухолевого поражения ПЖ возможно при значительном местном распространении опухолевого процесса; при локализованном процессе или ограниченной ЭИ опухоли изменения, выявлен-

ные при ТРУЗИ, служат показанием к мультифокальной биопсии ПЖ.

КТ не является методом ранней диагностики РПЖ в связи с незначительной разницей плотности неизменной и опухолевой паренхимы. Выполнение КТ целесообразно при местно-распространенном опухолевом процессе, для уточнения его распространения на окружающие ткани, при подозрении на метастатическое поражение костей скелета [26–28].

МРТ в отличие от КТ имеет диагностическое значение при местно-распространенном РПЖ. Наиболее хорошо визуализируется паренхима ПЖ в Т2-взвешенном изображении, при котором возможно дифференцировать различные зоны ПЖ, визуализировать ее собственную капсулу. В данном режиме опухоль, располагающаяся в периферической зоне ПЖ, проявляется очагами сниженного сигнала на фоне более интенсивного гомогенного изображения неизменной ткани. Однако наличие образования с низкой интенсивностью сигнала является чувствительным, но не специфичным показателем [2, 27, 28]. Снижение сигнала помимо РПЖ могут вызывать простатит, инфаркт ПЖ, дистрофические заболевания. Следует отметить, что изменения паренхимы ПЖ после биопсии могут также вызывать схожие изменения сигнала. Одним из перспективных направлений является МРТ-исследование с применением эндоректального датчика. Применение эндоректального датчика в ряде исследований позволило существенно улучшить диагностическую эффективность МРТ [6]. Данные исследований в отношении диагностической ценности метода разнятся. Так, значения чувствительности и специфичности при выявлении ЭИ составляют 13–95 и 49–97 % соответственно, при выявлении инвазии опухоли семенных пузырьков чувствительность и специфичность составили 20–95 и 82–98 %. К основным факторам, влияющим на диагностическую эффективность метода, относится квалификация специалиста, интерпретирующего результаты исследования. В работе J. Тап и соавт. представлен анализ МРТ-исследования с эндоректальным датчиком, проведенного у 32 больных РПЖ перед РПЭ. Чувствительность метода не превышала 14,3 %, специфичность — 94,4 %, диагностическая эффективность — 59,4 % [29]. Подобные результаты получены исследователями M. Vogge и соавт., которые провели анализ данных МРТ 38 больных локализованным РПЖ до РПЭ: в 16 (42 %) случаях при патоморфологическом диагнозе выявлено экстракапсулярное распространение опухоли, в 22 (58 %) случаях имел место локализованный РПЖ. Чувствительность и специфичность выявления ЭИ при МРТ составили 24 и 86 % соответственно, положительная и отрицательная прогностическая ценность — 57 и 61 % соответственно [30]. Однако данные этих работ существенно разнятся с данными, полученными B.N. Bloch

и соавт., которые провели анализ результатов МРТ с эндоректальным датчиком с применением динамического контрастирования, выполненного 32 больным РПЖ. Специфичность и чувствительность выявления ЭИ составила 95 и 86 % соответственно [31]. Целесообразность главного дополнительного обследования — МРТ с контрастированием — зависит от динамики роста ПСА [32].

Таким образом, МРТ является перспективным методом диагностики местного распространения опухоли. Наиболее сложная задача заключается в интерпретации данных при дифференциальной диагностике локализованного и местно-распространенного процесса [24, 27, 33].

**Оценка степени дифференцировки опухоли.** Система оценки степени дифференцировки аденокарциномы ПЖ предложена D.F. Gleason в 1977 г. Она основана на проспективном исследовании гистологического материала около 5000 больных РПЖ. В настоящее время градация РПЖ по Глисона (дифференцировка опухоли по шкале Глисона, индекс Глисона) — наиболее распространенная и используемая система оценки злокачественности РПЖ в мире [27, 34–37]. Одобренные Всемирной организацией здравоохранения системы оценки дифференцировки опухоли F.K. Mostofi (1975) и A. Bockinget (1982) соотносятся с градацией РПЖ по Глисона [28, 38].

Опухоль, оцениваемую по шкале Глисона в 1 балл, образуют практически нормальные железы, структура которых по мере увеличения индекса Глисона утрачивается, и при показателе 5 опухоль характеризуется недифференцированными структурами.

Сумма баллов по шкале Глисона от 2 до 4 соответствует высокодифференцированному, от 5 до 6 — умеренно-дифференцированному и от 7 до 10 — низкодифференцированному РПЖ.

Низкодифференцированные опухоли, представленные суммой баллов 8–10 по шкале Глисона, имеют наиболее неблагоприятный прогноз [39, 40]. В серии современных исследований от 70 до 91% мужчин с индексом Глисона от 8 до 10 имеют местно-распространенную или генерализованную форму РПЖ [41].

Индекс Глисона коррелирует практически со всеми другими морфологическими параметрами, включая объем опухоли, край резекции после РПЭ, уровни сывороточного ПСА и множество молекулярных маркеров, с наличием или отсутствием метастатического поражения лимфатических узлов (ЛУ), патоморфологической стадией процесса [42, 43] и является одним из наиболее значимых факторов прогноза распространенности процесса и дальнейшего течения заболевания. Однако, несмотря на самостоятельную значимость данного прогностического фактора, наиболее часто индекс Глисона используется в сочетании с другими факторами прогноза [42, 43]. Дифференцировка

опухоли по шкале Глисона — один из обязательных факторов прогноза, включенных практически в любую предикторную модель, используемую для прогнозирования результатов лечения и течения заболевания у больных РПЖ.

**Критерии прогноза (номограммы, искусственные нейронные сети (ИНС), экспертные сети).** Перспективный прием дооперационного стадирования опухолевого процесса заключается в разработке и применении прогностических моделей — номограмм — на основе анализа предикторов опухолевой экспансии. Наибольшей популярностью пользуются таблицы Partin и номограммы Kattan, разработанные на больших когортах пациентов, однако их достоверность не превышает 50–80 % [44–46]. К основным недостаткам прогностических моделей относится четкая зависимость их достоверности от свойств популяции и выборки больных, на которых они разработаны. Применение данных методик при анализе других популяций и выборок приводит к явному снижению их прогностической ценности [10, 47]. В связи с широким распространением в США скрининговых программ, основанных на ПСА-диагностике, произошло изменение популяции больных, в результате чего подавляющее их число имеет низкий уровень ПСА и небольшое распространение опухолевого процесса. В России, где программы аналогичного скрининга не приобрели достаточного распространения, число больных с местно-распространенными опухолями превышает число пациентов с локализованным РПЖ и составляет 39 % [10, 47].

Клинический диагноз устанавливается врачом на основе проведенного обследования. Часто результаты обследования могут быть достаточно противоречивы, и правильная их интерпретация зависит от квалификации специалистов, проводивших исследование, а также определявшего клинический диагноз и стадию РПЖ. Ошибка в диагнозе влечет за собой неправильный выбор лечебной тактики, при хирургическом лечении неадекватный вариант оперативного вмешательства. В опубликованных результатах исследований при сравнении данных дооперационного и патоморфологического диагнозов расхождение достигают 40 %. Так, S. Loeb и соавт. сообщили сравнительные результаты хирургического лечения 1886 мужчин с клинической стадией T1a–c: при патоморфологическом исследовании у 3 % больных с клинической стадией T1a, 30 % больных с клинической стадией T1b и 26 % больных с клинической стадией T1c выявлено экстракапсулярное распространение опухоли [48]. Подобные результаты представлены в работе T.E. Ahlering и соавт., в которой представлены сравнительные результаты хирургического лечения больных локализованным РПЖ, перенесших робот-ассистированную и открытую РПЭ, средний уровень ПСА в группах составлял



8,1 и 8,4 нг/мл соответственно. По результатам патоморфологического исследования в группе открытой РПЭ в 15 % случаев выявлено экстрапростатическое распространение опухоли, в 8 % — опухолевое поражение семенных пузырьков, в 3 % — патоморфологическая стадия pT4 [49]. В связи с этим для повышения диагностической эффективности и предсказательной ценности основных прогностических факторов на основе их комплексного использования разработаны предикторные таблицы и модели. Одной из первых таких моделей были таблицы, разработанные A.W. Partin, которые основаны на результатах ретроспективного сравнительного анализа данных предоперационного обследования и послеоперационного патоморфологического исследования 4133 больных РПЖ. В исследуемую выборку больных включены пациенты трех крупных медицинских клиник США (из Johns Hopkins Hospital 3116 больных, из Baylor College of Medicine 782 больных, из University of Michigan School of Medicine 235 больных). Прогностическими факторами, на которых основывается предикторная модель, являются: уровень ПСА, клиническая стадия, дифференцировка опухоли по шкале Глисона. На основании анализа данных факторов оценивали вероятность ЭИ, инвазии семенных пузырьков и метастатического поражения ЛУ. Прогностическая точность наличия локализованного процесса составила 67,3 %, экстракапсулярного распространения — 59,6 %, опухолевой инвазии семенных пузырьков — 79,6 %, лимфогенного метастазирования — 82,9 %. Общая прогностическая точность составила 72,4 % [44]. Таблицы, разработанные A.W. Partin доказали свою эффективность в клинической практике и в ходе многих исследований. Так, M.L. Blute и соавт. протестировали таблицы Partin на 2475 больных, оперированных в Mayo Clinic в период с 1990 по 1996 г. Положительная и отрицательная прогностическая ценность таблиц составила 83 и 49 % соответственно [50]. Многие прогностические модели, создаваемые впоследствии на меньших выборках больных, оценивались в сравнении с таблицами Partin. Например, прогностическая модель вероятности наличия локализованного РПЖ и лимфогенного метастазирования, разработанная в Японии S. Naito и соавт. на 1188 больных, оценена в сравнении с таблицами Partin. По результатам сравнительного анализа оригинальная прогностическая модель показала несколько лучшую прогностическую ценность (для прогнозирования локализованного РПЖ показатель AUC—ROC составил 0,72 для оригинальной модели и 0,7 для таблиц Partin; для прогнозирования наличия лимфогенных метастазов показатель AUC—ROC составил 0,86 и 0,79 соответственно) [51]. В настоящее время разработано большое количество прогностических моделей [10, 46, 47, 52–54], и в зависимости от прогнозируемых исходов можно выделить несколько групп:

- модели, прогнозирующие результаты биопсии ПЖ на основании результатов инструментального, физикального и лабораторного обследования;
- модели, прогнозирующие результаты послеоперационного патоморфологического исследования на основании предоперационных факторов прогноза;
- модели, прогнозирующие отдаленные результаты хирургического лечения, лучевой терапии (в том числе брахитерапии), отсроченного лечения, на основании предоперационного обследования;
- модели, прогнозирующие отдаленные результаты лечения на основании патоморфологического исследования. Наиболее часто прогнозируют вероятность биохимического рецидива, развитие метастатического процесса, общей и безрецидивной выживаемости;
- модели, прогнозирующие результаты лекарственного лечения при метастатическом РПЖ.

В настоящее время все большее распространение получают более совершенные прогностические программы, такие как ИНС [47, 53, 55–57].

ИНС возникли в ходе исследований в области искусственного интеллекта, а именно из попыток воспроизвести способность биологических нервных систем обучаться и исправлять ошибки, моделируя низкоуровневую структуру мозга.

Преимуществами ИНС являются учет множества факторов и экспертных оценок какого-либо события и, соответственно, более точное предсказание исхода. Кроме того, ИНС просты в использовании как для специалиста, так и для неподготовленного пользователя. При сравнительной оценке ИНС и прогностических моделей, основанных на множественной регрессии, выявлены преимущества ИНС [47].

**Заключение.** Результаты обследования больного определяют выбор лечебной тактики и прогноз течения заболевания. Одной из важных проблем в лечении РПЖ является точное установление стадии опухолевого процесса на этапе диагностики. В случае выбора хирургической тактики лечения на результатах дооперационного стадирования заболевания базируется определение варианта хирургического вмешательства (нервосберегающая РПЭ, уретросберегающая РПЭ), объема тазовой лимфаденэктомии (расширенная, стандартная), оперативного доступа (промежностная, позадилонная РПЭ).

Однако сравнительный анализ результатов дооперационного обследования пациентов и патоморфологического исследования у больных распространенным РПЖ после РПЭ выявляет значительные расхождения клинического и окончательного диагноза. В 8–42 % случаев у больных с интракапсулярными опухолями диагностируют после операции экстрапростатическое распространение процесса [58, 59], в 5–26 % — метастатическое поражение регионарных ЛУ [5, 16, 46, 60].

Чувствительность основных методов визуализации при оценке наличия ЭИ опухоли, поражения семенных пузырьков, лимфогенного метастазирования достаточно низка. Так, более чем 60 % экстракапсулярных опухолей ПЖ не диагностированы при дооперационном ТРУЗИ. Чувствительность КТ и МРТ при метастатическом поражении ЛУ не превышает 60–70 % [27, 28, 60–62].

К основным направлениям в дооперационном стадировании опухолевого процесса относится разработка прогностических моделей — номограмм — на основе анализа предикторов опухолевой экспансии. Наиболее популярны таблицы Partin и номограммы Kattan, разработанные на больших когортах пациентов, однако их достоверность не превышает 50–80 % [46, 54, 63–65].

Один из главных недостатков существующих прогностических моделей — четкая зависимость их достоверности от популяции и выборки больных, на которых они разработаны. Применение данных методик при анализе других популяций и выборок приводит к явному снижению их прогностической ценности [65].

В связи с этим комплексное изучение прогностических факторов при хирургическом лечении РПЖ, разработка на их основе прогностических моделей для применения на конкретной популяции являются актуальной задачей, решение которой позволит до операции более точно прогнозировать патоморфологическую стадию процесса, течение заболевания и, соответственно, улучшить результаты хирургического лечения больных локальным и местно-распространенным РПЖ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Велиев Е.И., Богданов А.Б., Голубцова Е.Н. и др. Радикальная простатэктомия в лечении пациентов с локализованным раком предстательной железы. Материалы XII съезда Российского общества урологов. Москва, 2012; с. 324–325.
2. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Рекомендации Европейской ассоциации урологов по диагностике и лечению рака предстательной железы. Онкоурология 2007;4:41–4.
3. Алексеев Б.Я., Русаков И.Г., Степанов С.О. и др. Анализ результатов 6-точковой и 12-точковой биопсии предстательной железы. Методы диагностики и лечения онкоурологических заболеваний. Материалы Российской онкологической конференции. Санкт-Петербург, 2005; с.75–77.
4. Велиев Е.И., Котов С.В., Голубцова Е.Н. и др. Позадилонная аденомэктомия у пациентов с высоким уровнем ПСА после биопсии простаты. Урология 2012;1:59–63.
5. Лоран О.Б. Радикальная позадилонная простатэктомия. Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999; с. 205–208.
6. Матвеев Б.П., Комарова Л.Е., Бухаркин Б.В. и др. Итоги 5-летнего скрининга рака предстательной железы. Урология 2003;1:6–10.
7. Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков, 2004.
8. Papsidero L.D., Wang M.C., Valenzuela L.A. et al. A prostate antigen in sera of prostatic cancer patients. Cancer Res 1980;40:2428–32.
9. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Шестиперов П.А. Молекулярная патология рака предстательной железы: диагностическая и прогностическая значимость основных маркеров. Онкоурология 2006;2:45–54.
10. Воробьев Н.В. Комплексный анализ факторов прогноза у больных локализованным и местно-распространенным раком предстательной железы. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2009.
11. Sun L., Moul J.W., Hotaling J.W. et al. Prostate-specific antigen (PSA) and PSA velocity for prostate cancer detection in men aged 50 years. BJU Int 2007;99:753–7.
12. May F., Treumann T., Dettmar P. et al. Limited value of endorectal magnetic resonance imaging and transrectal ultrasonography in the staging of clinically localized prostate cancer. BJU Int 2001;87:66–9.
13. 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;270:860–4.
14. Алексеев Б.Я. Лечение локализованного и местно-распространенного рака предстательной железы. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2006.
15. Loeb S. Does PCA3 help identify clinically significant prostate cancer? Eur Urol 2008;54:980.
16. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М. Гормональная терапия больных раком предстательной железы. Онкоурология 2007;(3):57–62.
17. Петров С.Б., Ракул С.А., Новиков Р.В. и др. Прогноз статуса хирургического края после радикальной позадилонной простатэктомии на основании данных биопсии простаты. Онкоурология 2007;2:51–6.
18. Carter H.B., Ferrucci L., Metter E.J. PSA velocity and risk of prostate cancer death in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. J Urol 2005;173:257.
19. Luboldt H.J., Schindler J.F., Rubben H. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer. Eur Urol 2007;5:38–48.
20. Smith J.A., Scardino P.T., Resnick M.I. et al. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. J Urol 1997;157:902–6.
21. Carvalhal G.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;161:835–9.
22. Heman-Ackah C.A., Festenstein J.B., Hibbert P. et al. Experience with an assay for prostate-specific antigen and transrectal ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. Br J Urol 1997;79:439–44.
23. Martinez de Hurtado J., Chechile Toniolo G., Villavicencio Mavrich H. The digital rectal exam, prostate-specific antigen and transrectal echography in the diagnosis of prostatic cancer. Arch Esp Urol 1995;48:247–59.
24. Митина Л.А., Казакевич В.И., Степанов С.О. Ультразвуковая онкоурология. М., 2005.
25. Mitterberger M., Pinggera G.M., Pallwein L. et al. The value of three-dimensional transrectal ultrasonography in staging prostate cancer. BJU Int 2007;100:47–50.
26. Бухаркин Б.В. Современные методы лечения местно-распространенного и дис-

- семинарного рака предстательной железы. Дис. ... докт. мед. наук. М., 1996.
27. Коган М.И., Волдохин А.В., Шишков А.В. Комбинированное лечение местно-распространенных форм рака простаты. 3-я Всероссийская научная конференция с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Москва, 1999; с. 103–104.
28. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. М.: Издательство РАМН, 2002.
29. Tan J.S., Thng C.H., Tan P.H. et al. Local experience of endorectal magnetic resonance imaging of prostate with correlation to radical prostatectomy specimens. *Ann Acad Med Singapore* 2008;37:40–3.
30. Borre M., Lundorf E., Marcussen N. et al. Phased array magnetic resonance imaging for staging clinically localised prostate cancer. *Acta Oncol* 2005;44:589–92.
31. Bloch B.N., Furman-Haran E., Helbich T.H. et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging – initial results. *Radiology* 2007;245:176–85.
32. Безруков Е.А. Выбор метода лечения при локализованном и местно-распространенном раке простаты. Дис. ... докт. мед. наук. М., 2008.
33. Пушкарь Д. Ю. Радикальная простатэктомия. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
34. Гундорова Л.В., Автандилов Г.Г., Захматов Ю.М. и др. Сравнительная оценка гистологических классификаций злокачественных опухолей предстательной железы ВОЗ и Глисона. *Урология* 2003;5:9–13.
35. Gleason D.F. Classification of prostatic carcinoma. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:125–8.
36. Gleason D.F., Mellinger G.T. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol* 1974;111:58–64.
37. Gleason D.F. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum Med. Urologic Pathology: The Prostate. Lea & Febiger, Philadelphia, 1977:171–197.
38. Mostofi F.K., Sesterhenn I., Sobin L.H. Histological typing of prostate tumours. In: International Histological Classification of Tumours. Geneva: World Health Organization, 1980:22.
39. Han M., Snow P.B., Brandt J.M. Evaluation of artificial neural networks for the prediction of pathologic stage in prostate carcinoma. *Cancer* 2001;91:1661–6.
40. Mosse C.A., Magi-Galuzi C., Tsuzuki T. et al. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol* 2004;28:394–8.
41. Perrotti M., Rabbani F., Russo P. et al. Early prostate cancer detection and potential for surgical cure in men with poorly differentiated tumors. *Urology* 1998;52:106–10.
42. Armstrong A.J., Carducci M.A. Advanced prostate cancer: the future. *Can J Urol* 2005;12:42–7.
43. Kattan M.W. Comparison of Cox regression with other methods for determining prediction models and nomograms. *J Urol* 2003;170:6–9.
44. 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 North* 1996;23:531–40.
45. Kattan M.W. Nomograms, introduction. *Semin Urol Oncol* 2002;20:79–81.
46. Steuber T., Graefen M., Haese A. et al. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:939–44.
47. Коновалов С.Е. Оптимизация хирургического лечения локализованного рака предстательной железы и прогнозирование исхода лечения. Дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2011.
48. Loeb K.A., Roehl W.J. Outcomes of radical prostatectomy for patients with clinical stage T1a and T1b disease. *Genitourinary Cancers Symposium*, 2008.
49. Ahlering T.E., Woo D., Eichel L. et al. Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology* 2004;63:819–22.
50. Blute M.L., Bergstralh E.J., Partin A.W. et al. Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2000;164:1591–5.
51. Naito S., Kuroiwa K., Kinukawa N. et al. Clinicopathological Research Group for Localized Prostate Cancer Investigators. Validation of Partin tables and development of a preoperative nomogram for Japanese patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2008;180:904–9.
52. Лоран О.Б., Лукьянов И.В., Демченко Н.А. Применение нейросетевого моделирования у пациентов, перенесших радикальную простатэктомию. VII конгресс Российского общества онкоурологов. Москва, 2012.
53. Svatek R., Karakiewicz P.I., Shulman M. et al. Pre-treatment nomogram for disease-specific survival of patients with chemotherapy-naïve androgen independent prostate cancer. *Eur Urol* 2006;49:666–74.
54. Yanke B.V., Gonen M., Scardino P.T. et al. Validation of a nomogram for predicting positive repeat biopsy for prostate cancer. *J Urol* 2005;173:421–31.
55. Babaian R.J., Fritsche H., Ayala A. et al. Performance of a neural network in detecting prostate cancer in the prostate-specific antigen reflex range of 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology* 2000;56:1000–6.
56. Djavan B., Remzi M., Zlotta A. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:921–9.
57. Karakiewicz P.I., Chun F.K., Briganti A. et al. Prostate cancer nomograms are superior to neural networks. *Can J Urol* 2006;13:18–25.
58. Петров С.Б., Ракул С.А., Галимов Р.Д. Отдаленные результаты позадилоной радикальной простатэктомии. *Вестн хир* 2010;1:117–22.
59. Степанов В.Н., Горюловский Л.М. Рак предстательной железы. Материалы Пленума правления Российского общества урологов. Омск, 1999; с. 5–27.
60. Heidenreich A., Von Klobloch R., Varga Z. et al. Extended pelvic lymphadenectomy in men undergoing radical retropubic prostatectomy (RRP) – an update on > 300 cases. *J Urol* 2004;171:312.
61. Klevecka V., Burmester L., Musch M. et al. Intraoperative and early postoperative complications of radical retropubic prostatectomy. *Urol Int* 2007;79:217–25.
62. Peneau M., Villers A., Molinie V. et al. Indications for pelvic lymphadenectomy in clinically localized prostate cancer. *Prog Urol* 2004;14:287–94.
63. Cagiarmos I., Karakiewicz P., Eastham J.A. et al. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol* 2003;170:1798–803.
64. Garzotto M., Hudson R.G., Peters L. et al. Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, laboratory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels < or = 10 ng/mL. *Cancer* 2003;98:1417–22.
65. Koh H., Kattan M.W., Scardino P.T. et al. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol* 2003;170:1203–8.