

Ю.В.Григор'єва, С.Г.Гичка

Рак передміхурової залози: поширеність, фактори ризику, діагностика, морфологічна характеристика*Клінічна лікарня «Феофанія» (Київ), Медичний інститут УАНМ (Київ)***Ключові слова:** рак передміхурової залози, діагностика, простатоспецифічний антиген, імуногістохімічні маркери.

В огляді висвітлюється сучасний стан проблеми клініко-морфологічної диференціальної діагностики раку передміхурової залози з розкриттям значення імунологічних досліджень крові та трансректальних біопсій простати з застосуванням імуноморфологічних методик.

Рак предстательной железы: распространенность, факторы риска, диагностика, морфологическая характеристика*Ю.В.Григорьева, С.Г.Гичка*

В обзоре раскрывается современное состояние проблемы клиничко-морфологической диагностики рака предстательной железы с определением значения иммунологических исследований крови и трансректальных биопсий простаты с использованием иммуноморфологических методик.

Ключевые слова: рак предстательной железы, диагностика, простатоспецифический антиген, иммуногистохимические маркеры.

*Патология. – 2009. – Т.6, №1.-С. 8-12***Prostate cancer: prevalence, risk factors, diagnostics, morphological characteristics***J.V. Grygorieva, S.G. Gichka*

A present status of the problem of clinical and morphological diagnostics of prostate cancer with determination of importance of immunohistochemical studies of blood and transrectal biopsies with immunohistochemical methods is disclosed in this review.

Pathologia. 2009; 6 (1):8-12

Проблема захворювань передміхурової залози (ПЗ) на сьогоднішній день залишається надзвичайно актуальною, що пов'язано зі збільшенням кількості випадків захворювань, в тому числі і злоякісних новоутворень, поширенням цієї патології серед чоловіків молодого віку, труднощами діагностики, особливо на ранніх стадіях, пізнім виявленню, підвищенням показників смертності. Не зважаючи на те, що вивченню патології ПЗ приділяється дуже багато уваги, на сьогоднішній день немає чітких критеріїв клініко-морфологічної диференційної діагностики раку передміхурової залози (РПЗ). В цьому огляді літератури ми висвітлюємо сучасний стан проблеми.

Поширеність

Десять років тому ця хвороба вийшла в США на перше місце як причина смерті від злоякісних пухлин у чоловіків, старших за 50 років, а на сьогоднішній день є найбільш розповсюдженою пухлиною у осіб чоловічої статі: захворюваність становить 317 тис. нових випадків на рік, смертність – 41 тис. У віці 50 років ризик розвитку РПЗ складає близько 42% [9]. Щорічно в цілому світі діагностується близько 800 тис. нових випадків РПЗ.

В Україні РПЗ посідає 4 місце після раку легень, шлунку, шкіри [2]. За останні роки захворюваність на РПЗ у нашій країні зросла з 12,9 до 16,8 випадків на 100 тис. чоловічого населення. На жаль, більше половини випадків захворюваності на РПЗ в Україні реєструється у 3-4 стадіях. Це є однією з причин того, що понад 25% таких хворих у нашій країні помирає вже протягом першого року після встановлення діагнозу [1,7].

Фактори ризику РПЗ

У афро-американців ризик захворювання вищий на 61%, а ризик смерті від захворювання вищий в 2,5 у порівнянні з європейцями, у мексиканців – найменший ризик захворюваності. У чоловіків, які мають одного родича з РПЗ, вірогідність захворіти зростає вдвічі, а ті,

що мають двох та більше родичів – у чотири рази. Ризик також вищий, якщо родичі захворіли у молодому віці (до 65 років) [6,13,23,43].

З віком також збільшується ризик розвитку захворювання. У віці до 40 років захворювання діагностується у 1 на 10000 чоловік, у віці 40-59 – 1 на 3900, у віці 60-69 – 1 на 1400. Близько 65% випадків діагностується у віковій групі старше 65 років.

Існує думка, що у всіх чоловіків із циркулюючими андрогенами є ризик розвитку мікроскопічного раку простати при умові, що вони проживуть достатньо довго [13].

На сьогоднішній день існує можливість визначення генетичної схильності до РПЗ. Так, згідно даних Genomewide association, було встановлено, що існують варіанти п'яти локусів хромосомних, які асоціюються з ризиком РПЗ. Ці варіанти зустрічаються в трьох незалежних локусах в хромосомі 8q24, в одному локусі хромосоми 17q12 та одному в хромосомі 17q24.3. Вважають, що ці локуси містять гени, які відповідають за чутливість до РПЗ або регулюють фактори, що впливають на необхідні гени, але специфічних генів у цих локусах не виявлено [43]. У сукупності ці локуси мають досить достовірний зв'язок з РПЗ.

Раніше вважалось, що прийом антиоксидантів, таких як селен, вітаміни Е, А та С знижують ризик розвитку раку, в тому числі і РПЗ [8,22,54], але ці дані не підтвердились [28,41,45].

Діагностика

Згідно рекомендацій Європейської Асоціації Урології, які підтримуються в Україні, для діагностики РПЗ обов'язковими є такі методи обстеження: пальцеве ректальне дослідження, визначення простатоспецифічного антигену (PSA) в крові, трансректальне ультразвукове дослідження, біопсія з подальшою гістологічною оцінкою.

PSA - глікопротеїд, що складається з 237 амінокислот, належить до родини протеолітичних ензимів сімейства

калікрейнових протеаз, продукується та секретується епітеліальними клітинами ПЗ. Його концентрація в крові зазвичай низка (1-3 нг/мл), але може зростати в десятки або навіть сотні разів зі збільшенням стадії РПЗ [3,15,19,24,52].

На сьогоднішній день запропоновані норми рівня PSA залежно від віку: 40-49 років - 0-2,5 нг/мл; 50-59 років - 0-3,5 нг/мл; 60-69 років - 0-4,5 нг/мл; 70-79 років - 0-6,5 нг/мл [3,7]. Ці норми є меншими для представників темношкірої раси та азіатів [3,44].

Деякі протоколи в США рекомендують щорічне визначення рівня PSA і ректальне дослідження чоловікам старше 50 років, а також біопсію ПЗ при рівні PSA 4 нг/мл та вище. Однак, на сьогоднішній день цінність визначення рівня PSA є спірною. Зокрема, причиною підвищення рівня PSA є не тільки РПЗ, але й доброякісна гіперплазія ПЗ, хронічний і гострий простатит, гостра затримка сечі та деякі інші стани. Крім того, в 20-40% випадків РПЗ рівень PSA не перевищує норму [3,12,25,38,51]. Також відомо, що прийом статинів знижує рівень PSA в крові [32]. Всі ці дані вказують на невисоку специфічність методу.

При рівні PSA у межах 2-10 нг/мл в 40 % випадків звичайно виявляють РПЗ. Не дивлячись на це, дослідження Stanford [39] не показали клінічно значимої залежності передопераційного рівня PSA (у межах 2-10 нг/мл) від ступеня градації раку по Глісону.

Після радикальної простатектомії в організмі хворого не залишається тканини ПЗ, при цьому залишкова концентрація загального PSA лежить у межах від 0,05 до 0,1 нг/мл. Будь-яке перевищення цього рівня вказує на рецидив [35,56].

Для виявлення рецидиву на ранніх стадіях, потрібно визначити рівень PSA через 3 місяці після простатектомії. Якщо цей показник буде $\geq 0,1$ нг/мл необхідно щомісячне визначення рівня PSA. Якщо рівень PSA нижче залишкового (0,05-0,1 нг/мл), визначення цього показника проводять кожні 4 місяці в 1-й рік після операції і надалі - кожні 6 місяців.

Однак, не дивлячись на недоліки та критичне ставлення, PSA все ж залишається кращим клінічним біомаркером для виявлення РПЗ та єдиним схваленим Food and Drug Administration в США як для моніторингу після лікування, так і для раннього виявлення РПЗ у комбінації з трансректальним УЗД у безсимптомних пацієнтів [38].

Імуногістохімічні дослідження.

На сьогоднішній день імуногістохімічні дослідження залишаються вирішальним методом для постановки діагнозу в морфологічно складних випадках.

Відомо, що тканина ПЗ складається з епітелію та строми. Епітелій, в свою чергу, складається з базальних клітин, секреторних призматичних клітин та поодиноких нейроендокринних клітин. Базальні клітини експресують деякі класи цитокератинів та p63 protein. Секреторні клітини експресують PSA, простатоспецифічний мембранний антиген (PSMA), простатоспецифічну кислоту фосфатазу (PAP), цитокератини, віментин та деякі інші. Нейроендокринні клітини експресують хромогранін та синаптофізин.

Перелік потенційних біомаркерів придатних для

виявлення РПЗ та визначення прогнозу захворювання дуже широкий. Відомо близько 94 генів та білків, що їх кодують, кожен із яких може бути використаним для діагностики [38]. Однак, в клініці не раціонально використовувати всі біомаркери. Ідеальний маркер повинен бути простат-специфічним, легко виявляється та розрізняти нормальну тканину простати від гіперплазії, простатичної інтраепітеліальної неоплазії та раку.

PSA і PAP найбільш часто використовуються для встановлення простатичного походження раку в низькодиференційованих аденокарциномах. Але відомо, що в 5-10% аденокарцином високого ступеня градації (8-10 балів за Глісоном) один з них може не виявлятися, що може обумовити псевдонегативний результат. Тому краще використовувати PSA та PAP одночасно [3,33,39].

Калікреїн 2 людини (hK2) - серинпротеаза з 80% ідентичністю з PSA, екскретується в тканині ПЗ під впливом андрогенів. Концентрації PSA та hK2 у тканині в 106 разів вище, ніж у крові. Нещодавні дослідження продемонстрували, що концентрація hK2 у крові корелює з екстракапсулярним поширенням РПЗ. Концентрація hK2 у плазмі незалежно від рівня загального та вільного PSA вказує на несприятливий прогноз РПЗ та на ризик прогресії раку після місцевої терапії [18,48,50].

Дуже широко для діагностики РПЗ використовують цитокератини. Серед цитокератинів високої молекулярної ваги найбільш значимими є цитокератин 903 (34 β E12), p63 та цитокератин 5/6. У ПЗ вони експресуються тільки базальними клітинами. Загальновідомо, що відсутність шару базальних клітин є важливою діагностичною ознакою інвазивного раку [3,36,53,57]. При порівнянні 34 β E12, p63 та цитокератину 5/6 було встановлено, що всі вони можуть використовуватись для діагностики РПЗ, але найбільш чутливим серед них є p63, а найменш чутливим - 34 β E12 [36]. p63 – ядерний протеїн, гомологічний до гена-супресора пухлин p53 – відіграє значну роль в розвитку ПЗ [36,46]. Багатьма дослідниками було доведено, що p63 експресується базальними клітинами ПЗ та не експресується у 89-94% випадків РПЗ [36,37,40]. Секреторні клітини експресують цитокератини 7 та 20. Згідно досліджень American Society for Clinical Pathology реактивність цитокератинів 7 та 20 збільшується із збільшенням ступеня градації аденокарциноми, тобто при низькодиференційованій аденокарциномі (8-10 балів за Глісоном) експресується найбільша кількість цитокератинів 7 і 20 [39].

На жаль, відсутність зафарбовування базальних клітин не завжди є показником злоякісності. Існують повідомлення, що шар базальних клітин може зникнути в 11% випадків атрофії, в 12% випадків базальноклітинної гіперплазії та в 10-90% випадків атипової аденоматозної гіперплазії [25]. В цих випадках використовують маркер, який зафарбовує саме злоякісні клітини - a-methylacyl-Co A racemase (AMACR/P504S) [55]. AMACR є позитивним у 97-100% аденокарцином ПЗ незалежно від градації по Глісону, а також специфічним і для простатичної інтраепітеліальної неоплазії (ПІН) високого ступеня [38,42,57]. Але існують дані, що окрім ПІН високого ступеня, AMACR може також бути виявленим при постагрофічній гіперплазії і навіть в деяких доброякісних

залозах [21,59]. Тому багато авторів вважають доцільним одночасне використання АМАСР та цитокератинів високої молекулярної ваги.

Епітеліально-мембранний антиген (ЕМА) – є високоспецифічним маркером для встановлення епітеліального походження пухлин. В аденокарциномах різних локалізацій імунопозитивність виявляється в 91% випадків. ЕМА при доброякісній гіперплазії ПЗ (ДГПЗ) проявляє позитивність лише в 50-70% залозистого епітелію. Його експресія не корелює з активністю проліферації. У високодиференційованих аденокарциномах, як і при ДГПЗ, виявляється осередкова позитивність ЕМА, що не корелює зі ступенем анаплазії. Отже, ЕМА не є повноцінним маркером для встановлення ступеня малігнізації, а може використовуватись лише для встановлення епітеліального походження пухлини [4].

Гіалуронова кислота (НА) - глікозаміноглікан, що складається з дисахаридів. НА є високочутливим та специфічним маркером раку сечового міхура, але не має прогностичної цінності для раку простати. Гіалуронідаза (НАase) - фермент, що розщеплює НА на ангіогенні фрагменти [29]. В геномі людини виявлено 6 генів НАase. Три гени (HYAL1, HYAL2 та HYAL3) згруповані в хромосомі 3p21.3, інші два (HYAL4 та PH-20/SPAM1) та один псевдоген (HYALP1) згруповані в хромосомі 7q31.3 [11]. Локалізація НА в туморасоційованій стромі або пухлинних клітинах залежить від походження тканини. В РПЗ НА локалізується в стромі, а HYAL1 - безпосередньо в епітеліальних клітинах пухлини. Зростання рівня HYAL1 спостерігається при підвищенні градації РПЗ і може вказувати на інвазію раку та схильність до метастазування. Було встановлено, що HYAL1 має високу чутливість (84%), специфічність(82.2%) та точність (82.9%) для визначення рецидиву раку простати після простатектомії [29].

Сімейство ErbB рецепторів складається з 4 рецепторів: ErbB1/епідермальний фактор росту (EGFR), ErbB2/Her2, ErbB3, and ErbB4. Відомо, що підвищення рівня EGFR є чітким показником несприятливого прогнозу при РПЗ. Існує зв'язок між експресією EGFR і клініко-морфологічною характеристикою хвороби (високий рівень за Глісоном і підвищення рівня PSA) [10,16]. ErbB2 має більш чітку кореляцію з РПЗ, ніж EGFR. Наявність ErbB3 у ядрах клітин диференціює нормальні й ракові тканини ПЗ, гормоночутливий і гормоностійкий РПЗ, а також асоціюється з ризиком прогресування хвороби [27]. Андроенчутливий РПЗ експресує більшу кількість ErbB3, ніж андростійкий. В нормальній тканині ПЗ при ДГПЗ ядерний ErbB3 виявляється дуже рідко.

Зв'язок ангіогенезу та розвитку новоутворень - досить розповсюджений об'єкт досліджень. Відомо, що злоякісні новоутворення мають більш високу мікросудинну щільність (MVD), що відіграє важливу роль у пухлинній прогресії й розвитку метастазів. У порівнянні з доброякісними новоутвореннями MVD у карциномах значно вища. На сьогоднішній день залишається не ясним чи є збільшення мікросудинної MVD наслідком або причиною канцерогенезу [20,26,30,47].

Ki-67 – ядерний протеїн, що експресується у всі активні фази клітинного циклу та використовується як маркер проліферативної активності клітин [38].

PSCA (Prostate stem cell antigen) - недавно виявлений гомолог Thy-1/Ly-6 сімейства глікозилфосфатидилінозитулу - новий маркер поверхні клітин, що продукується при РПЗ людини [17,58]. Експресія PSCA є слабкою або відсутньою у ДГПЗ та у ПІН низького ступеня та значною у ПІН високого ступеня. PSCA може вважатись важливим маркером прогнозу РПЗ.

Простатспецифічний мембранний антиген (PSMA) – трансмембранний протеїн, що широко експресується при ускладнених стадіях аденокарциноми ПЗ та є найбільш корисним маркером для діагностики карциноми після гормонотерапії [31]. Однак, згідно інших досліджень, немає прямої кореляції між гістологічною стадією та експресією PSMA [34].

Морфологічна характеристика захворювань ПЗ

ДГПЗ - згідно МКХ-10 - пухлиноподібне гормонозалежне утворення.

Гістологічно ДГПЗ поділяється на варіанти, які визначаються кількісним співвідношенням залозистого та стромального компонентів. Залозиста форма ДГПЗ спостерігається в 51,3 %, залозисто-фіброзно-м'язова - в 45,7 % і фіброзно-м'язова - в 0,3%.

Патогістологічно ДГПЗ відрізняється від незміненої тканини тим, що групи компактно розташованих ацинусів формують структури, подібні до вузлів. Залози неправильної форми трубчастої будови, відокремлені одна від одної прошарками сполучної тканини. Цитоплазма одношарового призматичного епітелію гранульована, сітчаста. Ядра округлої або овальної форми, у цитоплазмі розташовані на різних рівнях. Межі клітин чітко визначені. Між секреторними клітками й базальною мембраною розташовані дрібні, переважно овальної форми, базальні клітини.

ПІН зазвичай розцінюється як передраковий стан ПЗ, особливо при локалізації в периферичній зоні, а виявлення вогнищ ПІН високого ступеня в біоптатах є маркером високого ризику наявності аденокарциноми, особливо в осіб літнього й старечого віку. За даними ряду авторів, виконана в таких випадках (після біопсії) простатектомія (при гістологічному дослідженні серійних зрізів) дозволяє виявити інфільтративний ріст аденокарциноми в 59-95% хворих.

Наростання ознак клітинної й структурної атипії та порушення цілісності (безперервності) базального шару приводить до змін, які позначають як преінвазивний рак (carcinoma in situ). Частина авторів відносять ці зміни до ПІН високого ступеня, інші - до аденокарциноми.

РПЗ найчастіше виникає первинно в периферичній зоні. Аденокарцинома може бути різного ступеня диференціювання - від дуже високодиференційованої до недиференційованої.

Поряд з розподілом по ступенях диференціювання на високо-, помірно- і низькодиференційовану, в останні роки широке поширення одержала оцінка диференціювання за схемою Глісона (1977). Вона заснована, насамперед, на гістологічних критеріях і використовується при дослідженні препаратів під малим і середнім збільшенням. При цьому оцінюється переважна (первинна) структурна характеристика пухлини та друга по значимості (вторинна) характеристика. Остання повинна займати не менше 5% площі пухлини. Кожна з них

оцінюється за 5-бальною шкалою, де 1 бал прирівнюється до найбільш диференційованих пухлин, а 5 балів – до найменш диференційованих.

1-й бал за шкалою Глісона відповідає чітко позначеному пухлинному вогнищу, що складається з одноморфних, чітко окреслених, тісно розташованих залоз.

2-й бал: розмитість контурів вогнища, окремі ракові залози більш різноманітні за своєю формою й розмірах, інфільтрують прилеглу тканину ПЗ.

3-й бал: явний інфільтративний ріст по периферії вогнища. Залози поліморфні, більш дрібні у порівнянні з 1-м й 2-м балами, але чітко помітні, розділені нерівномірно розвинутою стромою. Сюди також відносять пухлини кріброзної та папілярної будови.

4-й бал встановлюють, коли залози втрачають свою чітку окресленість, з'являється розмитість контуру, клітини «розсипаються». Сюди також відносять світлоклітинні пухлини, що нагадують нирковоклітинний рак.

5-й бал: відсутність залозистих структур, солідні скупчення, тяжі або розрізнені клітини.

Оскільки при аналізі виживаності хворих D.F.Gleason виявив, що в тих випадках, коли пухлина мала різну будову в різних ділянках, рівень смертності виявився між двох очікуваних значень, він запропонував використовувати обидва показники, що і складає "суму Глісона". Величина цієї суми, таким чином, коливається від 2 балів (1+1) до 10 балів (5+5). Однакові цифри підсумовують, коли пухлина має однотипну характеристику по диференціюванню в різних ділянках.

Сума балів за Глісоном виявилася надзвичайно точною прогностичною ознакою. Особливо значимим є бал, рівний 7 і вище, що свідчить про високу імовірність інвазії капсули ПЗ, сім'яних пухирців і метастатичного ураження лімфатичних вузлів [3,5,14].

Таким чином, найбільш точна діагностика РПЗ забезпечується комплексним обстеженням хворих з визначенням специфічних імунологічних та імуногістохімічних маркерів в крові та тканинах ПЗ при проведенні трансректальних біопсій.

Література

1. *Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П.* Аналіз роботи Урологічної служби в Україні // Урологія. -2005. Т9,№1. – С. 5-9.
2. *Григоренко В.М., Клименко І.О.* Епідеміологічні аспекти та організація скринінгу раку передміхурової залози в Україні // Урологія. -2005. Т9,№2. – С. 59-62.
3. *Левицький Е.О.* Сучасні алгоритми діагностики пухлин передміхурової залози. Монографія. – Житомир: «Полісся», 2007. – 320 с.
4. *Папава В.Л., Хардзешивили О.М.* Особенности количественных показателей экспрессии эпителиально-мембранного антигена в ткани простаты и простатспецифического антигена в сыворотке крови при доброкачественной гиперплазии и аденокарциноме предстательной железы // медицинские новости Грузии. – 2003. - №1. – С. 26-30.
5. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. *Краевский Н.А.* Москва. "Медицина". 1993.
6. *Шадркина В.А.* Рак простаты: новые основы для диагноза и лечения. UroWeb.ru. 17.01.2008.
7. *Щербіна О.В., Сакало В.С.* Проблеми ранньої діагностики раку передміхурової залози // Буковинський медичний вісник. - 2007. - Том 11. - №1.- С. 143-147
8. *Albanes D, Malila N, Taylor PR; et al.* Effects of supplemental

alpha-tocopherol and beta-carotene on colorectal cancer: results from a controlled trial (Finland). *Cancer Causes Control.* 2000;11(3):197-205.

9. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2008.* Atlanta.

10. *Brian Shuch, Maryann Mikhail.* Racial Disparity of Epidermal Growth Factor Receptor Expression in Prostate Cancer. *JCO*, Vol 22, No 23, 2004.

11. *Csoka, A. B., Frost, G. I., and Stern, R.* The six hyaluronidase-like genes in the human and mouse genomes. *Matrix Biol.*, 20: 499–508, 2001.

12. *Daniel R. Rhodes, Martin G. Sanda, et al.* Multiplex Biomarker Approach for Determining Risk of Prostate-Specific Antigen-Defined Recurrence of Prostate Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95, No. 9, May 7, 2003.

13. *David G. Bostwick, Harry B. Burke, Daniel. Djakiew et al.* Human prostate cancer risk factors. *Cancer 2004*, Volume 101, Issue S10, P 2371-2490.

14. *Emanuel Rubin, John L. Farber.* *Pathology. J.B.* Lippincott Company. Philadelphia. USA. 1994.

15. *Gary J. Kelloff, Donald S. Coffey.* Prostate-Specific Antigen Doubling Time as a Surrogate Marker for Evaluation of Oncologic Drugs to Treat Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*; Vol. 10, 3927–3933, June 1, 2004.

16. *Giuseppe Di Lorenzo, Giampaolo Tortora.* Expression of Epidermal Growth Factor Receptor Correlates with Disease Relapse and Progression to Androgen-independence in Human Prostate Cancer. *Clinical Cancer Research*, Vol. 8, 3438–3444, Nov 2002.

17. *Gu Z, Thomas G, Yamashiro J, Shintaku IP, Dorey F, Raitano A, et al.* Prostate stem cell antigen (PSCA) expression increases with high Gleason score, advanced stage and bone metastasis in prostate cancer. *Oncogene 2000*;19:1288–96.

18. *Haese A, Graefen M, Becker C, Noldus J, Katz J, Cagiannos I, et al.* The role of human glandular kallikrein 2 for prediction of pathologically organ confined prostate cancer. *Prostate 2003*;54:181-186.

19. *Hans Lilja, David Ulmert.* Long-Term Prediction of Prostate Cancer Up to 25 Years Before Diagnosis of Prostate Cancer Using Prostate Kallikreins Measured at Age 44 to 50 Years. *JCO*, Vol 25, No 4, 2007.

20. *Heidtmann HH, Nettelbeck DM, Mingels A, et al.* Generation of angiostatin-like fragments from plasminogen by prostate-specific antigen. *Br J Cancer 1999*;81: 1269–73.

21. *Herawi M, Parwani AV, Irie J, Epstein JI.* Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(7):874-880.

22. *Herberg S, Galan P, Preziosi P; et al.* The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med.* 2004;164(21):2335-2342.

23. *Ian M. Thompson, Donna Pauler Ankerst, Chen Chi.* Assessing Prostate Cancer Risk: Results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 98, No. 8, April 19, 2006.

24. *Ian M. Thompson, Donna P. Ankerst.* Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer. *CMAJ 2007*;176(13):1853-8.

25. *Iczkowski KA, Bostwick DG.* Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124(1):98-107.

26. *Ilias Papadopoulos, Efthimios Sivridis, et al.* Tumor Angiogenesis Is Associated with MUC1 Overexpression and Loss of Prostate-specific Antigen Expression in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res.* Vol. 7, 1533–1538, June 2001.

27. *Ismael Herve, Koumakpavi, Jean-Simon Diallo.* Expression and Nuclear Localization of ErbB3 in Prostate Cancer. *Clin Cancer*

Res 2006;12(9)May1, 2006.

28. J. Michael Gaziano, Robert J. Glynn. Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men. JAMA. 2009;301(1).

29. J. Timothy Posey, Mark S. Soloway. Evaluation of the Prognostic Potential of Hyaluronic Acid and Hyaluronidase (HYAL1) for Prostate Cancer. Cancer Res 63, 2638–2644, May 15, 2003.

30. Koseoglu RD, Erdemir F, Parlaktas BS, et al. Effect of chronic prostatitis on angiogenic activity and serum prostate specific antigen level in benign prostatic hyperplasia. Kaohsiung J Med Sci. 2007 Aug;23(8):387-94.

31. Kusumi T, Koie T. Immunohistochemical detection of carcinoma in radical prostatectomy specimens following hormone therapy. Pathol Int. 2008 Nov;58(11):687.

32. Liz Savage. Statin Use Associated with Reduction in Prostate Specific Antigen Levels. JNCI Journal of the National Cancer Institute 2008 100(21):1486.

33. M Varma, D M Berney, B Jasani, A Rhodes. Technical variations in prostatic immunohistochemistry: need for standardisation and stringent quality assurance in PSA and PSAP immunostaining. JCP 2004;57:687–690.

34. Mannweiler S, Amersdorfer P. Heterogeneity of Prostate-Specific Membrane Antigen (PSMA) Expression in Prostate Carcinoma with Distant Metastasis. Pathol Oncol Res. 2008 Sep 18.

35. Martin E. Gleave, Nick Bruchovsky, Malcolm J. Moore, Peter Venner. Prostate cancer: Treatment of advanced disease. CMAJ. Jan. 26, 1999; 160 (2).

36. Molin V, Baumert H. New markers in prostate biopsies. Actas Urol Esp. 2007;31(9):1009-1024.

37. Molin V, Herve JM, Lugagne PM, Baglin AC. P63 and p504s cocktail is useful in ambiguous lesions of the prostate. Histopathology. 2004;44(4):403-404.

38. Nancy A. Dawson, W. Kevin Kelly. Prostate Cancer. Informa Healthcare, USA. 2007.

39. Neal S. Goldstein. Immunophenotypic Characterization of 225 Prostate Adenocarcinomas With Intermediate or High Gleason Scores. AJCP 2002; 117:471-477.

40. Parsons JK, Gage WR, Nelson WG, De Marzo AM. p63 protein expression is rare in prostate adenocarcinoma: implications for cancer diagnosis and carcinogenesis. Urology. 2001;58(4):619-624.

41. Peter H. Gann, MD, ScD. Randomized Trials of Antioxidant Supplementation for Cancer Prevention. JAMA. 2009;301(1)

42. Rubin MA, Zhou M et al. Alpha-Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. Jama. 2002;287(13):1662-1670.

43. S. Lilly Zheng, M.D., Jielin Sun, Ph.D., Fredrik Wiklund. Cumulative Association of Five Genetic Variants with Prostate Cancer. N Engl J Med. 2008 Feb 28;358(9):910-9.

44. Sang Eun Lee, Seok-Soo Byun, Hyoung Keun Park et al. Detection of Prostate Cancer at Low and Intermediate Serum Prostate-Specific Antigen Levels in a Country with a Low Incidence of Prostate Cancer. Jpn J Clin Oncol 2006;36(6)376–380.

45. Scott M. Lippman, Eric A. Klein, Phyllis J. Goodman. Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. JAMA. 2009;301(1).

46. Signoretti S, Waltregny D, Dilks J, Isaac B, Lin D, Garraway L et al. p63 is a prostate basal cell marker and is required for prostate development. Am J Pathol. 2000;157(6):1769-1775.

47. Sinha AA, Quast BJ et al. Microvessel density as a molecular marker for identifying high-grade prostatic intraepithelial neoplasia precursors to prostate cancer. Exp Mol Pathol. 2004 Oct;77(2):153-9.

48. Steuber T, Vickers AJ, Haese A et al. Risk assessment for biochemical recurrence prior to radical prostatectomy: significant enhancement contributed by human glandular kallikrein 2 (hK2) and free prostate specific antigen (PSA) in men with moderate PSA-elevation in serum. Int J Cancer 2006;118:1234-1240

49. Thomas A. Stamey. Preoperative Serum Prostate-specific Antigen (PSA) Below 10 mg/L Predicts Neither the Presence of Prostate Cancer Nor the Rate of Postoperative PSA Failure. Clinical Chemistry 47, No. 4, 2001.

50. Thomas Steuber, Andrew J. Vickers. Comparison of Free and Total Forms of Serum Human Kallikrein 2 and Prostate-Specific Antigen for Prediction of Locally Advanced and Recurrent Prostate Cancer. Clinical Chemistry 53, No. 2, 2007.

51. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or = 4.0 ng per milliliter. N Engl J Med 2004 ; 350 : 2239 – 46.

52. US Preventive Services Task Force: Screening for prostate cancer: Recommendation and rationale. Ann Intern Med 137:915-916, 2002.

53. Varma M, Jasani B. Diagnostic utility of immunohistochemistry in morphologically difficult prostate cancer: review of current literature. Histopathology. 2005;47(1):1-16.

54. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.

55. Xu J, Stolk JA, Zhang X, Silva SJ, Houghton RL, Matsumura M et al. Identification of differentially expressed genes in human prostate cancer using subtraction and microarray. Cancer Res. 2000;60(6):1677-1682.

56. Yen-Chuan Ou, Jung-Ta Chen. Radical Prostatectomy for Prostate Cancer Patients with Prostatespecific Antigen 20 ng/ml. Jpn J Clin Oncol 2003;33(11)574–579.

57. Yu T, Zhu SX, Zheng S, Chen SP. Detection of AMACR (P504S), P63 and 34betaE12 cocktail in the early diagnosis of prostate cancer. 2007 Mar;13:222-5.

58. Zhigang Z, Wenlv S. Prostate stem cell antigen (PSCA) expression in human prostate cancer tissues: implications for prostate carcinogenesis and progression of prostate cancer. Jpn J Clin Oncol. 2004 Jul;34(7):414-9.

59. Zhou M, Aydin H, Kanane H, Epstein JI. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? Am J Surg Pathol. 2004;28(2):239-243.

Відомості про авторів:

Григор'єва Юлія Володимирівна – лікар-патологоанатом клінічної лікарні «Феофанія» м. Києва;
Гичка Сергій Григорович - д.мед.н., професор, завідувач кафедри патологічної анатомії, гістології та судової медицини Медичного інституту УАНМ (м. Київ).

Адреса для листування:

Григор'єва Юлія Володимирівна, Клінічна лікарня «Феофанія» м. Київ, вул. Заболотного, 21.
Тел. 8(095)3101404, E-mail: grygoryeva@yahoo.com