

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак предстательной железы (РПЖ) — одно из наиболее распространённых злокачественных новообразований у мужчин. Заболеваемость и смертность от РПЖ наиболее высока в индустриально развитых странах.

По среднему показателю заболеваемости в различных странах и регионах мира РПЖ занимает 4-е место в структуре онкологической патологии [74, 90]. В США РПЖ в последние годы устойчиво занимает 1-е место (29%) по показателю заболеваемости среди всех злокачественных опухолей у мужчин и 2-е место (13%) после рака лёгкого в структуре смертности [40, 94]. В 2004 г. РПЖ в США впервые диагностирован у 232 090 мужчин, более 30 000 мужчин умерли от этого заболевания [40, 74, 94].

В странах Европейского союза ежегодно 84 000 мужчин заболевают РПЖ, а смертность от РПЖ составляет 9% в структуре смертности от всех злокачественных новообразований у мужчин [7, 54].

В России в 2004 г. впервые выявлено 14 565 новых случаев РПЖ, всего в 2004 г. в России наблюдалось 54 756 больных РПЖ [54, 74, 94]. Прирост заболеваемости за период с 1993 по 2003 г. составил 77,65%.

Распространённость РПЖ зависит от этнических и географических особенностей. Наиболее высока заболеваемость у афроамериканцев, проживающих в США (на 60% выше, чем у белых американцев), наименее высокая — у китайцев, проживающих в Китае [107].

Помимо расовых особенностей, факторами риска развития РПЖ считают генетическую предрасположенность, возраст мужчины и особенности питания^А. Вероятность развития опухоли предстательной железы у мужчины, у которого один из ближайших родственников первой степени родства (отец или брат) болел РПЖ, вдвое выше, чем в популяции; если болели 2 или более родственников,

риск заболевания РПЖ возрастает в 5–11 раз [41, 108]. Показатель заболеваемости белых американцев в возрасте до 65 лет составляет 44 на 100 000, а в возрасте 65–74 лет – 900 на 100 000 [107]. Риск развития РПЖ повышается у мужчин, употребляющих большое количество жиров животного происхождения [29].

ПРОФИЛАКТИКА

В настоящее время специфическая профилактика РПЖ не разработана. В некоторых исследованиях показана профилактическая роль финастерада (ингибитор 5-альфа-редуктазы)^С [111], соевых продуктов^С [53], ликопина^В [38], селена^С [128], витамина Е^Д [48].

СКРИНИНГ

Скрининг РПЖ проводят на основании определения уровня простатоспецифического антигена (ПСА) в сыворотке и пальцевого ректального исследования. Эффективность скрининга можно оценивать только по снижению смертности от РПЖ, в настоящее время она не доказана^А, хотя продолжаются крупные мультицентровые рандомизированные исследования по изучению эффективности скрининга РПЖ в США и Европе, результаты которых ожидаются в 2008 г. Скрининг может приводить к ложноположительным результатам, осложнениям биопсии и лечения, которое проводится по поводу клинически незначимых опухолей. Проведение исследований с целью ранней диагностики РПЖ необходимо обсуждать с пациентом [101, 116].

КЛАССИФИКАЦИЯ ПО СИСТЕМЕ ТММ

Т – первичная опухоль

ТХ – недостаточно данных для определения первичной опухоли.

Т0 – первичная опухоль не определяется.

Т1 – клинически неопределяемая опухоль (не пальпируется и не визуализируется):

Т1а – опухоль случайно выявлена при операции (объём опухолевой ткани не более 5% резецированной ткани предстательной железы);

Т1в – опухоль случайно выявлена при операции (объём опухолевой ткани более 5% резецированной ткани предстательной железы);

T1c – опухоль выявлена при игольчатой биопсии (выполненной в связи с повышением уровня ПСА).

T2 – опухоль локализуется в предстательной железе*:

T2a – опухоль локализуется в одной доле;

T2b – опухоль распространяется на обе доли.

T3 – опухоль выходит за пределы капсулы предстательной железы**:

T3a – опухоль прорастает в парапростатическую клетчатку (с одной или с обеих сторон);

T3b – опухоль прорастает в семенные пузырьки.

T4 – опухоль прорастает в окружающие органы и ткани, кроме семенных пузырьков (шейку мочевого пузыря, наружный сфинктер, прямую кишку, мышцу, поднимающую задний проход, и/или переднюю брюшную стенку).

N – регионарные лимфатические узлы***

NX – недостаточно данных для определения статуса лимфатических узлов.

N0 – нет метастазов в регионарных лимфатических узлах.

N1 – метастазы в регионарных лимфатических узлах.

M – отдалённые метастазы****

MX – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

M0 – нет отдалённых метастазов.

M1 – отдалённые метастазы.

M1a – метастазы в лимфатических узлах, не относящихся к регионарным.

M1b – метастазы в костях.

M1c – метастазы в других органах.

* Опухоль, выявленную в одной или обеих долях при биопсии, но не пальпируемую и не визуализируемую, классифицируют как T1c.

** Инвазия опухоли в верхушку или в капсулу (но не за пределы капсулы) предстательной железы классифицируют как T2, но не как T3.

*** Регионарными лимфатическими узлами являются лимфатические узлы полости малого таза, располагающиеся ниже бифуркации общих подвздошных артерий. Сторона поражения не влияет на определение символа N.

**** При выявлении более одной локализации метастазов используют более распространённый символ.

pT – патоморфологическая оценка первичной опухоли

pT2 – опухоль ограничена капсулой предстательной железы*:

pT2a – опухоль локализована в одной доле;

pT2b – опухоль локализована в обеих долях.

pT3 – экстракапсулярное распространение опухоли:

pT3a – экстракапсулярная инвазия в клетчатку;

pT3b – инвазия семенных пузырьков.

pT4 – прорастание в мочевой пузырь, прямую кишку или мышцы.

Степень дифференцировки (по классификации ВОЗ)

GX – дифференцировка не может быть определена.

G1 – высокодифференцированный рак.

G2 – умереннодифференцированный рак.

G3 – низкодифференцированный рак.

G4 – недифференцированный рак.

Группировка РПЖ по стадиям

Стадия	T	N	M	G
I	T1a	N0	M0	G1
II	T1a	N0	M0	G2–3
	T1b	N0	M0	Любая G
	T1c	N0	M0	Любая G
	T2	N0	M0	Любая G
III	T3	N0	M0	Любая G
IV	T4	N0	M0	Любая G
	Любая T	N1	M0	Любая G
	Любая T	Любая N	M1	Любая G

Морфологическая классификация РПЖ

- Аденокарцинома:
 - ◇ мелкоацинарная;
 - ◇ крупноацинарная;
 - ◇ криброзная;
 - ◇ папиллярная;
 - ◇ солиднотрабекулярная;

* Не существует патоморфологической стадии T1.

- ◇ эндометриоидная;
- ◇ железисто-кистозная;
- ◇ слизепобразующая.
- Переходно-клеточный рак.
- Плоскоклеточный рак.

Морфологическая классификация по шкале Глисона

Для оценки степени дифференцировки РПЖ наибольшее распространение получила классификация, предложенная канадским патоморфологом Глисоном (Gleason). По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли оценивают по 5-балльной шкале: 1 балл – наиболее высокодифференцированная опухоль, 5 баллов – низкодифференцированная опухоль. Так как РПЖ, как правило, представляет собой опухоль с неоднородной морфологической структурой, принято выделять наиболее распространённую гистологическую градацию (первичный балл) и следующую по частоте встречаемости градацию дифференцировки (вторичный балл). При сложении первичной и вторичной оценки получают сумму Глисона (от 2 до 10 баллов). Классификация Глисона имеет важное прогностическое значение для предсказания патоморфологической стадии процесса и оценки результатов лечения РПЖ.

ДИАГНОСТИКА

Анамнез

На ранних стадиях РПЖ симптоматика отсутствует, так как опухоль чаще всего развивается в периферических отделах. При прогрессировании опухолевого процесса появляются симптомы, которые можно разделить на 3 группы.

- Симптомы инфравезикальной обструкции: ослабление и прерывистость струи мочи, ощущение неполного опорожнения мочевого пузыря, учащение мочеиспускания, императивные позывы на мочеиспускание, стрессовое недержание мочи.
- Симптомы, связанные с местным прогрессированием опухоли: гемоспермия, гематурия, недержание мочи, эректильная дисфункция, боли в надлобковой области и промежности.
- Симптомы, связанные с отдалёнными метастазами: боли в костях, боли в пояснице (при обструкции мочеточников), отёк нижних конечностей (лимфостаз), параплегия (компрессия спинного мозга), потеря массы тела, анемия, уремия, кахексия.

Основные методы диагностики – пальцевое ректальное обследование, определение концентрации ПСА в сыворотке и трансректальное УЗИ^А [37].

Пальцевое ректальное исследование

Пальцевое ректальное обследование позволяет выявить опухоли предстательной железы, локализующиеся в периферических отделах, если их объём превышает 0,2 мл. Выявление патологических изменений в предстательной железе (в зависимости от опыта врача) свидетельствует о наличии РПЖ в 15–40% случаев. Проведение этого обследования для скрининга у бессимптомных мужчин приводит к выявлению РПЖ только в 0,1–4% случаев [19, 80].

ПСА

ПСА – калликреинподобная сериновая протеаза, секретируемая эпителиальными клетками предстательной железы. ПСА – не опухолеспецифический, а органоспецифический маркёр, поэтому сывороточный уровень ПСА может повышаться не только при РПЖ, но и при доброкачественной гиперплазии предстательной железы и хроническом простатите^А. Острая задержка мочеиспускания, биопсия предстательной железы, оперативные вмешательства (трансуретральная резекция, аденомэктомия) приводят к повышению уровня ПСА в течение нескольких недель, что необходимо учитывать для правильной интерпретации данных. Пальцевое ректальное обследование сопровождается клинически значимым изменением уровня маркёра [23].

Средним нормальным уровнем ПСА считают 4 нг/мл. Кроме того, следует учитывать возрастные нормы уровня маркёра: в возрасте 40–49 лет – 0–2,5 нг/мл, 50–59 лет – 0–3,5 нг/мл, 60–69 лет – 0–4,5 нг/мл, 70–79 лет – 0–6,5 нг/мл^В [71]. Терапия финастеридом при доброкачественной гиперплазии предстательной железы приводит к снижению концентрации ПСА, при этом нормальным следует считать уровень 2 нг/мл^А [31].

При повышении уровня ПСА выше нормы показана биопсия предстательной железы.

При уровне ПСА 4–10 нг/мл у большинства мужчин (75%) диагностируют доброкачественные заболевания предстательной железы, при уровне ПСА выше 10 нг/мл наиболее вероятен РПЖ^А [15]. В то же время у 13,2% мужчин в возрасте 50–66 лет с сывороточной концентрацией ПСА 3–4 нг/мл при биопсии диагностируют клинически значимый РПЖ^С [64].

Для повышения специфичности маркёрной диагностики при выявлении раннего РПЖ применяют следующие модификации определения ПСА.

- Плотность ПСА – отношение уровня ПСА к объёму предстательной железы (в см³), вычисленному по данным трансректального УЗИ. Для РПЖ более характерна плотность $> 0,15^B$ [6].
- Плотность ПСА переходных зон – отношение уровня ПСА к объёму переходных зон предстательной железы (в см³), вычисленному по данным трансректального УЗИ. Для РПЖ более характерна плотность переходных зон $> 0,35^B$ [132].
- Молекулярные формы (фракции) ПСА – отношение уровня свободного ПСА к уровню общего ПСА. Для РПЖ более характерно отношение $< 0,1^A$ [14, 17].
- Скорость прироста ПСА – увеличение уровня ПСА в течение определенного времени. При увеличении концентрации ПСА более чем на 0,75 нг/мл в год возрастает вероятность РПЖ^C [13].

Модификации, повышающие специфичность ПСА-диагностики раннего РПЖ, применяют не только для первичной диагностики, но и для определения показаний к повторной биопсии предстательной железы у мужчин с отсутствием данных о РПЖ при первичной биопсии [14].

Помимо основного теста для ранней диагностики РПЖ, определение уровня ПСА используют также для стадирования опухолевого процесса и мониторинга за больными после проведённого местного лечения или в процессе системного лечения^A [56, 75, 106].

Трансректальное УЗИ

Эхографическая картина РПЖ неоднородна. Классическая ультразвуковая семиотика РПЖ описывает гипоехогенные очаговые зоны в периферических отделах предстательной железы [61]. С увеличением размеров опухолевых очагов они могут содержать как гипоехогенные, так и гиперэхогенные участки. 37,6% опухолей предстательной железы, диагностированных при биопсии, представлены изоэхогенными участками при трансректальном УЗИ^C [33].

Трансректальное УЗИ проводят для решения двух важных задач:

- выявления патологических участков в предстательной железе, подозрительных на РПЖ;
- повышения точности трансректальной биопсии предстательной железы.

Для повышения чувствительности и специфичности трансректального УЗИ используют доплеровское УЗИ, но оно находится на стадии клинического изучения^D [78].

Результаты, указывающие на вероятность РПЖ, хотя бы одного из трёх методов базисной диагностики, — показание к выполнению трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы^В [66].

Биопсия предстательной железы

Стандартная методика выполнения биопсии предстательной железы — трансректальная мультифокальная биопсия под контролем трансректального УЗИ^В [49].

Для выполнения трансректального УЗИ наиболее часто используют ректальный датчик с частотой 5–8,5 МГц. Стандартная биопсийная игла имеет диаметр 18 G и позволяет забирать столбик ткани длиной 15–20 мм.

Подготовка больного к биопсии:

- очистительная клизма^Д [26];
- назначение антибиотиков (ципрофлоксацин 500 мг в течение 3 дней)^В [5];
- применение местных анестетиков (введение лидокаина в прямую кишку или перипростатическая блокада лидокаином)^В [1, 51].

Минимальное количество биоптатов должно быть равно 6 (секстантная биопсия). Кроме рандомизированной биопсии, выполняют забор материала из подозрительных (гипоэхогенных) участков предстательной железы. Увеличение числа биоптатов за счёт дополнительных точек в периферических и переходных зонах предстательной железы приводит к повышению частоты выявления РПЖ. Количество точек для биопсии может достигать 10, 12 и 18 и определяется в зависимости от объёма предстательной железы^А [30].

Выполнение повторной биопсии показано при отрицательных результатах первичной биопсии и сохраняющихся показаниях к проведению исследования^А. Повторная биопсия позволяет выявить РПЖ у 20% мужчин с отсутствием данных о наличии опухоли при первичном гистологическом исследовании^В [57].

Показания к повторной биопсии:

- сохраняющийся повышенный уровень или повышение уровня ПСА;
 - свободный ПСА/общий ПСА < 10%;
 - плотность ПСА > 15%;
 - простатическая интерстициальная неоплазия тяжёлой степени.
- При наличии тяжёлой неоплазии в биоптатах вероятность выявления инвазивного РПЖ при повторной биопсии составляет 50–100%^А [43, 133].

Определение распространённости опухолевого процесса (стадирование)

Для определения распространённости первичной опухоли (локализованный или экстракапсулярный процесс) используют пальцевое ректальное исследование, методы лучевой диагностики и прогностические факторы.

Методы лучевой диагностики экстракапсулярной инвазии опухоли предстательной железы

- Трансректальное УЗИ. Точность дифференциальной диагностики стадии T2 и T3 по данным одного трансректального УЗИ низкая, 60% экстракапсулярных опухолей не диагностируют до операции [34], в связи с чем трансректальное УЗИ не может быть рекомендовано как единственный метод определения распространённости первичной опухоли^c [95].
- МРТ. Более чувствительный метод для диагностики экстрапростатической инвазии опухоли по сравнению с наружной МРТ — динамическая магнитно-резонансная простатовезикулография с контрастным усилением и использование эндоректальной магнитной катушки, что позволяет повысить точность стадирования на 16% [98].
- КТ предстательной железы менее информативна, чем МРТ, для дифференциальной диагностики локализованного и экстрапростатического процесса, но КТ чаще применяют для планирования дистанционной лучевой терапии [86].

При подозрении на инвазию семенных пузырьков выполняют их биопсию под контролем трансректального УЗИ.

Показания к биопсии семенных пузырьков:

- клиническая стадия T2b и уровень ПСА >10 нг/мл^c [3];
- наличие опухоли в биоптатах из основания предстательной железы^c [42].

Основные прогностические факторы, определяющие стадию опухолевого процесса:

- уровень ПСА;
- степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона;
- клиническая стадия по данным пальцевого ректального обследования и лучевых методов диагностики.

На основе комбинации данных прогностических факторов разработаны таблицы и номограммы, с высокой точностью предсказывающие вероятность определённой патоморфологической стадии опухоли^a. Наиболее популярны таблицы Partin и номограммы Kattan [75, 77].

Кроме основных, используют дополнительные факторы прогноза:

- перинеуральная инвазия опухоли;
- число позитивных биоптатов;
- процент раковых клеток в биопсийных столбиках;
- длина раковой ткани в биопсийных столбиках.

Для определения состояния внутрибрюшных лимфатических узлов выполняют КТ или МРТ малого таза, но чувствительность этих методов низка и составляет 0–70%^С [50]. Точность лучевых методов диагностики повышает пункционная биопсия лимфатических узлов под контролем КТ или УЗИ^А [127].

Наиболее точный метод диагностики метастазов в регионарных лимфатических узлах (золотой стандарт) – двусторонняя тазовая лимфаденэктомия, которую можно выполнять из надлобкового (открытого) и лапароскопического доступа^А [63]. Лимфаденэктомию производят в тех случаях, когда планируется местное лечение РПЖ.

У больных с уровнем ПСА < 10 нг/мл, клинической стадией Т1а–Т2а и суммой Глисона < 7 баллов вероятность метастатического поражения тазовых лимфатических узлов не превышает 3%, поэтому в этих случаях тазовую лимфаденэктомию можно не выполнять^А [32].

Методы диагностики отдалённых метастазов

- Сцинтиграфия скелета.
- УЗИ, КТ, МРТ органов брюшной полости.
- Рентгенография, КТ органов грудной клетки.

Косвенный признак метастатического поражения скелета – повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови, которое выявляют у 70% больных с генерализацией процесса^С [126]. Сцинтиграфию костей можно не выполнять у больных с суммой Глисона < 10 баллов, отсутствием клинической симптоматики поражения скелета и высоко- или умереннодифференцированными опухолями^А [70, 72].

ЛЕЧЕНИЕ

Тщательное наблюдение (отсроченное лечение)

Тактика тщательного наблюдения (отсроченного лечения) предполагает отказ от немедленного лечения больного при выявлении РПЖ с динамическим наблюдением и проведением терапии при признаках прогрессирования болезни. Такой тактический вариант предлагают пациентам с выраженной интеркуррентной патологи-

ей, он позволяет избежать осложнений и побочных реакций радикальных методов лечения.

Показания к проведению тщательного наблюдения:

- локализованный РПЖ (T1a–T2bN0M0);
- ожидаемая продолжительность жизни больного менее 10 лет (при $TaG1-G2 < 15$ лет);
- высокодифференцированная опухоль;
- тяжёлые сопутствующие заболевания.

При анализе результатов тактики отсроченного лечения отмечено, что 10-летняя опухолеспецифическая выживаемость больных с высоко- и умереннодифференцированными опухолями составляет 87%, а больных с низкодифференцированными опухолями – 34%^B [20]. Риск смерти от РПЖ при проведении тщательного наблюдения в различных возрастных группах при дифференцировке опухоли 2–4 балла по шкале Глисона составляет 4–7%, 5 баллов – 6–11%, 6 баллов – 18–30%, 7 баллов – 42–70%, 8–10 баллов – 67–80%^C [2].

При появлении признаков прогрессирования процесса или по желанию больного назначают гормональное лечение, однако пациента следует информировать, что немедленное начало гормонотерапии РПЖ приводит к более продолжительной опухолеспецифической выживаемости, чем при отсроченном начале лечения^B [65].

Радикальная простатэктомия

Оперативное лечение (радикальная простатэктомия) подразумевает удаление предстательной железы с семенными пузырьками и участком мочеиспускательного канала. Цель операции при локализованном и некоторых вариантах местно-распространённого РПЖ – полное излечение больного. Реже радикальную простатэктомию выполняют с паллиативной целью при лечении местно-распространённого РПЖ, в этих случаях задача оперативного вмешательства – удаление основной массы опухоли для повышения эффективности консервативных методов лечения.

Варианты операционного доступа при выполнении радикальной простатэктомии:

- позадилонная радикальная простатэктомия;
- промежностная радикальная простатэктомия;
- лапароскопическая радикальная простатэктомия.

Радикальное хирургическое лечение обычно выполняют у больных РПЖ с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет. Показания к радикальной простатэктомии:

- опухоли T1aG1–G2 при ожидаемой продолжительности жизни более 15 лет;

- опухоли T1aG3;
- опухоли T1b–T2b;
- опухоли T3a:
 - ✦ ограниченная экстракапсулярная инвазия;
 - ✦ степень дифференцировки < 8 баллов по шкале Глисона;
 - ✦ уровень ПСА < 20 нг/мл.

Противопоказания к радикальной простатэктомии:

- нет улучшения выживаемости по сравнению с консервативным лечением:
 - ✦ ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет;
 - ✦ опухоли T1a при ожидаемой продолжительности жизни менее 15 лет;
 - ✦ опухоли T1a при степени дифференцировки < 7 баллов по шкале Глисона;
- низкая вероятность излечения:
 - ✦ опухоли T3a с обширной экстракапсулярной экстензией, дифференцировкой ≥ 8 баллов по Глисону или уровнем ПСА > 20 нг/мл;
 - ✦ опухоли T3b;
 - ✦ любая T при N+.

Хирургическое вмешательство — наиболее радикальный метод лечения, и большинство урологов рассматривают его как метод выбора при лечении локализованного РПЖ^A [118]. Преимущества радикальной простатэктомии перед консервативными методами лечения [58]:

- полное удаление интракапсулярной опухоли;
 - точное стадирование опухолевого процесса;
 - излечение сопутствующей доброкачественной гиперплазии предстательной железы, имеющей клинические проявления;
 - лёгкий и удобный мониторинг в послеоперационном периоде (снижение уровня ПСА до 0);
 - меньшее беспокойство больного в послеоперационном периоде.
- Относительные недостатки радикальной простатэктомии [58]:
- большая операция;
 - послеоперационная смертность;
 - возможные осложнения;
 - операция может не являться необходимой у определённой категории больных.

Наиболее распространённый вариант операции — позадилоная радикальная простатэктомия. При этом варианте операционного доступа можно выполнять двустороннюю тазовую лимфаденэктомию. Кроме того, в некоторых исследованиях демонстрируется бо-

лее высокая частота положительных хирургических краёв при выполнении промежностной простатэктомии по сравнению с позадилономным доступом^с [10, 124].

Преимущества промежностной простатэктомии [100]:

- меньшая интраоперационная кровопотеря;
 - лучшая визуализация везикоуретрального анастомоза;
 - меньшие сроки госпитализации, быстрая реабилитация больного.
- Недостатки промежностной простатэктомии [100]:
- невозможность выполнения тазовой лимфаденэктомии;
 - более частая травма прямой кишки;
 - затруднения при выполнении нервосберегающей техники.

Для оценки состояния тазовых лимфатических узлов перед промежностной радикальной простатэктомией выполняют лапароскопическую тазовую лимфаденэктомию^а [100].

В последние годы широкое распространение получила лапароскопическая радикальная простатэктомия, которую можно выполнить чрезбрюшинным и внебрюшинным доступами. Онкологические и функциональные результаты лапароскопической простатэктомии не отличаются от таковых позадилономной и промежностной операции, в то же время применение лапароскопической техники приводит к снижению числа осложнений и более быстрой реабилитации больных после операции^а [45, 93]. Один из вариантов лапароскопической операции — робот-ассистированная радикальная простатэктомия [92].

Осложнения радикальной простатэктомии [46, 62, 131]:

- смертность — 0–1,2%;
- травма прямой кишки — 0,6–2,9%;
- ранение мочеочника — 0,2%;
- тромбоз вен нижних конечностей — 1,1–1,4%;
- тромбоэмболия лёгочной артерии — 0,6–1,4%;
- острый инфаркт миокарда — 0,4–0,7%;
- полное недержание мочи — 0,8–3%;
- стрессовое недержание мочи — 5–19%;
- стриктура анастомоза — 8,6–8,7%;
- массивное лимфоцеле — 0,2%.

Эректильная дисфункция развивается у всех больных после выполнения радикальной простатэктомии без применения нервосберегающей техники. Для сохранения эректильной функции разработан техника операции, при которой сохраняют кавернозные нервно-сосудистые пучки [121]. Показания к применению нервосберегающей техники:

- нормальная эректильная функция до операции;

- отсутствие опухоли в области верхушки и заднебоковых отделах предстательной железы (по данным биопсии);
- уровень ПСА < 10 нг/мл.

Результаты радикальной простатэктомии при лечении больных локализованным и местно-распространённым РПЖ представлены в табл. 1 [16, 73, 76, 114, 131].

Таблица 1. Результаты радикальной простатэктомии по данным разных авторов

Авторы	Число больных	Средний срок наблюдения, мес	5-летняя безрецидивная выживаемость, %	10-летняя безрецидивная выживаемость, %
A. Partin и соавт. (1993)	894	53	87	77
W. Catalona и соавт. (1994)	925	28	78	65
M. Ohori и соавт. (1994)	500	36	76	73
J. Trapasso и соавт. (1994)	601	34	69	47
H. Zincke и соавт. (1994)	3170	60	70	52

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Лучевая терапия так же, как и радикальная простатэктомия, относится к радикальным методам лечения локализованного РПЖ. При местно-распространённом РПЖ лучевую терапию проводят с целью улучшения выживаемости больных и чаще комбинируют с гормонотерапией. Цель лучевой терапии – максимально точное достижение терапевтической дозы ионизирующего излучения в ткани предстательной железы при минимальном лучевом воздействии на окружающие органы и ткани [105].

Варианты лучевой терапии:

- дистанционная лучевая терапия:
 - ◇ фотонная:
 - стандартная (конвенциональная);
 - 3D-конформная;
 - лучевая терапия с модуляцией интенсивности;

- ◇ корпускулярная:
 - протонная (высокоэнергетические протоны);
 - нейтронная (быстрые нейтроны);
- ◇ внутритканевая лучевая терапия (брахитерапия):
 - временная;
 - постоянная;
- сочетанная лучевая терапия.

Дистанционная лучевая терапия

Наиболее распространённый способ лучевой терапии РПЖ – дистанционное фотонное облучение.

Показания к дистанционной лучевой терапии:

- локализованный РПЖ (T1a–T2bN0M0);
- местно-распространённый РПЖ (T3–T4N0M0) (в сочетании с гормональной терапией).

Противопоказания к дистанционной лучевой терапии:

- абсолютные:
 - ◇ предшествующее облучение малого таза;
 - ◇ острый воспалительный процесс прямой кишки;
 - ◇ постоянный уретральный катетер;
 - ◇ ожирение IV степени;
- относительные:
 - ◇ сниженная ёмкость мочевого пузыря;
 - ◇ хроническая диарея;
 - ◇ инфравезикальная обструкция, требующая надлобковой цистостомии;
 - ◇ язвенный колит в стадии ремиссии.

Преимущества дистанционной лучевой терапии:

- возможно полное излечение;
- нет необходимости в хирургическом лечении;
- лечение можно проводить амбулаторно.

Недостатки дистанционной лучевой терапии:

- длительное лечение (1,5–2 мес);
- трудности в оценке эффективности лечения;
- невозможность точного стадирования опухолевого процесса;
- неизлечиваемость сопутствующей доброкачественной гиперплазии;
- возможные осложнения;
- лучевая терапия может не являться необходимой у определённой категории больных.

При стандартной (конвенциональной) лучевой терапии используются методики планирования, при которых предстательная железа

и семенные пузырьки идентифицируются, исходя из анатомического строения окружающих органов (костные структуры, контрастированные мочевой пузырь и прямая кишка)^А [83]. Облучение проводят, как правило, с 4 полей. Суммарная очаговая доза (СОД) на предстательную железу должна составлять 65–70 Гр, на тазовые лимфатические узлы – 45–50 Гр, ежедневная доза облучения – 1,8–2,0 Гр^А [82]. При низком риске метастатического поражения лимфатических узлов облучение регионарных зон не проводят.

Факторы, влияющие на эффективность лучевой терапии локализованного РПЖ:

- уровень ПСА;
- степень дифференцировки опухоли;
- клиническая стадия РПЖ;
- СОД.

Повышение СОД, подводимой к предстательной железе, приводит к улучшению результатов лучевого лечения РПЖ. В 4 рандомизированных исследованиях, включающих 1465 больных локализованным РПЖ, увеличение дозы облучения > 66 Гр приводило к снижению смертности от РПЖ на 29% по сравнению с пациентами, получившими дозу < 66 Гр^В [117]. В другом исследовании 5-летняя безрецидивная выживаемость больных, получивших дозу ≥ 72 Гр, составила 87% по сравнению с 55% в группе больных, получивших дозу < 72 Гр^В [117].

Повышение СОД при проведении конвенциональной лучевой терапии неизбежно ведёт к увеличению побочных реакций и осложнений, связанных с увеличением лучевой нагрузки на окружающие органы и ткани. Для повышения эффективности лучевого лечения с одновременным снижением радиационных осложнений разработана методика 3D-конформной лучевой терапии, при которой клинический объём облучения соответствует индивидуальной кривизне границ и форме предстательной железы. Методика конформного облучения предусматривает проведение ряда мероприятий:

- иммобилизацию больного с помощью специальных устройств;
- топометрию на компьютерном томографе;
- 3D-планирование;
- применение многолепестковых сложных коллиматоров;
- применение компьютерной системы анализа и слежения за распределением доз.

Использование конформной лучевой терапии позволяет существенно уменьшить лучевую нагрузку на мочевой пузырь и прямую кишку. Так, объём прямой кишки, на который попадает доза 66 Гр

и выше, составляет 33,7% при конформном облучении и 62,7% при конвенциональном, объём мочевого пузыря – соответственно 22 и 50,5%^c [82].

Осложнения дистанционной лучевой терапии^А [82]:

- недержание мочи – 0–1,4%;
- эректильная дисфункция – 55–67%;
- диарея – 1,4–7,7%;
- стриктуры уретры – 2,6–11%;
- гематурия – 2,6–10,8%:
 - ◇ постоянная гематурия – 1–2,7%;
- ректальное кровотечение – 2,6–14,9%:
 - ◇ постоянное ректальное кровотечение – 0–2,7%.

Результаты дистанционной лучевой терапии при лечении локализованного РПЖ представлены в табл. 2 [35, 60, 87, 130].

Рецидивом болезни после проведённой лучевой терапии, по определению ASTRO, принято считать 3 последовательных повышения уровня ПСА после минимального уровня маркера, достигнутого по окончании лучевой терапии [21].

Таблица 2. Результаты дистанционной лучевой терапии по данным разных авторов

Авторы	Число больных	Характеристика больных	Доза, Гр	Срок наблюдения, годы	Безрецидивная выживаемость, %
I. Fiveash и соавт. (2000)	102	T1–2, Глисон 8–10	< 70 > 70	5	88 65
A. Pollack и соавт. (2002)	301	T1–3, ПСА >10 нг/мл	78 70	6	62 43
P. Kupelian и соавт. (2000)	1041	T1–2	≥ 72 < 72	8	87 51
M. Zelefsky и соавт. (1998)	743	Промежуточный риск	> 75,6 < 70,2	4	79 55

Брахитерапия (внутриканевая лучевая терапия)

Брахитерапия заключается во введении (имплантация) радиоактивных источников в ткань предстательной железы. Для терапии РПЖ применяют постоянную (низкодозную) и временную (высокодозную) брахитерапию.

Для временного введения применяют изотоп ^{192}Ir , после подведения необходимой дозы к предстательной железе радиоактивные иглы удаляют. Высокодозную брахитерапию используют при местно-распространённом РПЖ (Т3N0M0) в сочетании с дистанционным облучением.

При локализованном РПЖ чаще применяют постоянную брахитерапию, при которой в предстательную железу вводят радиоактивные зёрна (гранулы) ^{125}I (период полураспада 60 дней) или ^{103}Pd (период полураспада 17 дней). Благодаря более гомогенному распределению ионизирующего излучения брахитерапия позволяет подвести более высокую СОД к предстательной железе с меньшим лучевым воздействием на окружающие ткани, чем при проведении дистанционной лучевой терапии. Радиоактивные источники внедряют через промежность под контролем трансректального УЗИ. Доза облучения при имплантации ^{125}I составляет 140–160 Гр, при имплантации ^{103}Pd – 115–120 Гр.

Показания к брахитерапии^А [68]:

- опухоли Т1с–Т2а;
- уровень ПСА < 10 нг/мл;
- дифференцировка < 7 баллов по шкале Глисона;
- объём предстательной железы < 50 см³.

Противопоказания к брахитерапии:

- опухоли с плохим прогнозом;
- объём предстательной железы > 60 см³;
- предшествующая трансуретральная резекция предстательной железы (относительное противопоказание);
- выраженные дизурические явления (относительное противопоказание).

Преимущества брахитерапии^А [96]:

- однократная амбулаторная процедура;
- онкологические результаты не уступают таковым оперативного лечения у больных с хорошим или промежуточным прогнозом;
- низкий риск развития недержания мочи (кроме больных с предшествующей трансуретральной резекцией);
- потенция сохраняется у большинства больных.

Недостатки брахитерапии:

- необходима анестезия;

- нерадикальный метод лечения при экстрапростатической инвазии (необходимо тщательное стадирование);
 - необходим отбор больных:
 - ◇ не показана при объёме предстательной железы > 50 см³.
 - ◇ не показана при выраженных расстройствах мочеиспускания (суммарный балл IPSS > 20);
 - не определён риск позднего недержания;
 - возможна острая задержка мочеиспускания.
- Результаты брахитерапии представлены в табл. 3 [8, 11, 91, 129].

Таблица 3. Результаты брахитерапии по данным разных авторов

Авторы	Число больных	Количество опухолей T1/T2, %	Количество опухолей > 6 баллов по шкале Глисона, %	Средний уровень ПСА, нг/мл	Средний срок наблюдения, мес	Выживаемость, %
J. Blasko и соавт. (2000)	230	30/70	40	7,3	41,5	83,5
D. Brachman и соавт. (2000)	695	17/83	15	-	51	64
M. Zelefsky и соавт. (2000)	248	58/42	25	7	48	71
H. Ragde и соавт. (2000)	147	22/78	0	8,8	93	66

У больных с местно-распространённым РПЖ брахитерапию проводят только в комбинации с дистанционным облучением, при этом радиоактивные источники имплантируют через 2 нед после наружной лучевой терапии в дозе 45 Гр. Доза брахитерапии составляет 110 Гр для ¹²⁵I и 90 Гр для ¹⁰³Pd.

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Цель гормонального лечения РПЖ — увеличение показателей выживаемости и улучшение качества жизни больных. Гормонотерапию как самостоятельный вариант проводят с паллиативной целью, но гормональные препараты могут быть использованы в сочетании с радикальным оперативным или лучевым лечением как комбинированная противоопухолевая терапия.

В основе механизма действия эндокринного лечения лежит снижение концентрации тестостерона в клетках предстательной железы, которое может быть реализовано двумя механизмами.

- Подавление секреции андрогенов яичками (достигается снижение концентрации сывороточного тестостерона).
- Конкурентное взаимодействие с андрогенными рецепторами в ядрах клеток предстательной железы (достигается снижение внутриклеточной концентрации тестостерона, уровень сывороточного тестостерона не снижается).

Методы гормональной терапии

- Двусторонняя орхидэктомия.
- Терапия агонистами релизинг-гормона лютеинизирующего гормона (ЛГРГ).
- Эстрогенотерапия.
- Максимальная (комбинированная) андрогенная блокада.
- Монотерапия антиандрогенами.

Двусторонняя орхидэктомия

Двусторонняя орхидэктомия — основной способ (золотой стандарт) гормональной терапии РПЖ, с которым сравнивают остальные методы эндокринного лечения^В [67].

Преимущества хирургической кастрации:

- быстрое снижение концентрации тестостерона в сыворотке (концентрация тестостерона снижается на 95% в течение 3–12 ч);
- технически несложная операция;
- относительно низкая стоимость лечения.

Двусторонняя орхидэктомия эффективна у 80–85% больных с первично выявленным гормонально-чувствительным РПЖ.

Основные побочные эффекты и осложнения хирургической кастрации^А [27]:

- эректильная дисфункция;
- приливы;
- остеопороз;
- мышечная атрофия;

- нарушения липидного обмена;
- гинекомастия;
- нервно-психические расстройства.

Побочные эффекты двусторонней орхидэктомии существенно ухудшают качество жизни больных РПЖ. Кроме того, хирургическая кастрация не позволяет проводить у больного интермиттирующую андрогенную блокаду.

Показания к хирургической кастрации:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения;
- местно-распространённый РПЖ (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический РПЖ (T1–4N1M0 N1–4N0M1).

Агонисты ЛГРГ

Агонисты ЛГРГ — синтетические аналоги нативного гипоталамического релизинг-гормона лютеинизирующего гормона. В основе механизма действия агонистов ЛГРГ лежит десенсibilизация рецепторов к релизинг-гормону, ведущая к снижению продукции лютеинизирующего гормона гипофиза и в дальнейшем к снижению выработки тестостерона клетками Лейдига в яичках. После введения агонистов ЛГРГ отмечают кратковременное повышение концентрации тестостерона на 3–5-й день (синдром вспышки) с последующим снижением её до посткастрационного уровня на 21–28-й день [36, 59]. Для профилактики синдрома вспышки у больных метастатическим РПЖ перед введением агониста ЛГРГ и в течение 1-й недели терапии следует назначать антиандрогены.

Побочные эффекты и осложнения терапии агонистами ЛГРГ такие же, как при хирургической кастрации.

Показания к применению агонистов ЛГРГ:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения или в качестве неoadъювантной терапии перед радикальным оперативным или лучевым лечением;
- местно-распространённый РПЖ (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или неoadъювантной и адъювантной терапии в сочетании с оперативным или лучевым лечением;
- метастатический РПЖ (T1–4N1M0 N1–4N0M1).

В настоящее время для лечения РПЖ применяют следующие агонисты ЛГРГ:

- Гозерелин 3,6 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 28 дней или 10,8 мг под кожу передней брюшной стенки 1 раз в 84

дня; препарат находится в депонированной форме в шприцетюбике, готов к употреблению.

- Леупролид 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- Декапептил 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.
- Бусерелин 3,75 мг внутримышечно 1 раз в 28 дней; препарат растворяют непосредственно перед инъекцией, вводят в виде суспензии.

Лечение агонистами ЛГРГ проводят длительно до развития рефрактерности к гормональному воздействию. Некоторые авторы рекомендуют применение агонистов ЛГРГ в режиме прерывистой (интермиттирующей) терапии, но эффективность интермиттирующей блокады не доказана^D [125].

Эстрогены

В основе механизма действия эстрогенных препаратов лежит блокирование по механизму обратной связи синтеза лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, что приводит к снижению концентрации тестостерона в сыворотке. Кроме того, эстрогены оказывают прямое ингибирующее действие на яички. Исторически эстрогены являются первой группой гормональных препаратов, которые стали применять для лечения РПЖ. Но эстрогенные препараты обладают выраженными побочными свойствами, наиболее опасными из которых является кардиотоксичность, которая существенно ограничивает применение эстрогенов в клинической практике^B [12, 36].

Побочные реакции и осложнения эстрогенотерапии:

- тромбоэмболические осложнения;
- сердечно-сосудистые осложнения;
- отёки;
- эректильная дисфункция;
- снижение либидо;
- гинекомастия и болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства (боли, тошнота, рвота);
- снижение функции печени.

Показания к применению эстрогенов:

- метастатический РПЖ;
- II линия гормонотерапии после прогрессирования опухолевого процесса на фоне хирургической кастрации, лечения агонистами ЛГРГ или антиандрогенами.

Наиболее эффективный препарат из группы эстрогенов диэтилстильбэстрол. Его назначают в дозе 1 или 3 мг ежедневно внутри-

мышечно. Пероральное применение препарата и доза 5 мг/сут приводят к более высокой кардиоваскулярной токсичности^В [47].

При сравнении эффективности двусторонней орхидэктомии, терапии агонистами ЛГРГ и эстрогенами в различных рандомизированных исследованиях получены одинаковые показатели выживаемости и длительности ремисии^А [81, 102, 123].

Антиандрогены

К антиандрогенам относятся стероидные и нестероидные препараты.

В основе механизма действия стероидных антиандрогенов лежит не только блокирование андрогенных рецепторов в клетках предстательной железы, но и центральное прогестиноподобное действие, что приводит к снижению сывороточной концентрации тестостерона, дигидротестостерона и ЛГРГ. К стероидным антиандрогенам относятся ципротерон, мегестрол и хлормадион.

Ципротерон назначают в комбинации с хирургической кастрацией или с агонистами ЛГРГ в дозе 100–150 мг перорально ежедневно, в виде монотерапии – 250–300 мг перорально ежедневно.

Побочные эффекты стероидных антиандрогенов:

- сердечно-сосудистые осложнения;
- снижение потенции и либидо;
- гинекомастия и болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства.

Ципротерон чаще назначают в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией (в том числе для профилактики синдрома вспышки). Комбинированная терапия с использованием ципротерона ацетата вызывает повышение риска смерти на 13% при сравнении с одной кастрацией, что соответствует снижению показателя 5-летней выживаемости на 2,8%. В режиме монотерапии ципротерон имеет равную эффективность с диэтилстильбэстролом и флутамидом^В [79, 99].

Механизм действия нестероидных (чистых) антиандрогенов связан с конкурентным взаимодействием с андрогенными рецепторами и их ингибированием. При применении нестероидных антиандрогенов в режиме монотерапии концентрация сывороточного тестостерона возрастает. К нестероидным антиандрогенным препаратам относят флутамид, нилутамид, бикалутамид.

Показания к назначению антиандрогенов:

- локализованный РПЖ (T1–2N0M0) при невозможности проведения радикального лечения;

- местно-распространённый РПЖ (T3–4N0M0) в качестве самостоятельного лечения или адъювантной терапии после оперативного или лучевого лечения;
- метастатический РПЖ (T1–4N1M0 N1–4N0M1).

Флутамид назначают по 250 мг 3 раза в сутки перорально. Препарат применяют в режиме максимальной андрогенной блокады, реже в режиме монотерапии [9, 18].

Побочные эффекты флуцинома:

- гастроинтестинальные расстройства (диарея, тошнота, рвота);
- гинекомастия;
- нарушения функции печени;
- снижение либидо.

Нилутамид назначают по 150 мг 2 раза в сутки в течение 4 нед, в дальнейшем в дозе 150 мг/сут. Нилутамид применяют в комбинации с хирургической или медикаментозной кастрацией.

Побочные эффекты анандрона [28]:

- гастроинтестинальные расстройства (тошнота, рвота, нарушение аппетита);
- нарушения аккомодации;
- интерстициальный лёгочный синдром;
- анемия;
- нарушения функции печени.

Бикалутамид в режиме максимальной андрогенной блокады назначают в дозе 50 мг перорально ежедневно. В режиме монотерапии препарат назначают в дозе 150 мг/сут. При сравнении монотерапии бикалутамида в дозе 150 мг с хирургической или медикаментозной кастрацией отмечается одинаковая эффективность данных схем лечения у больных с местно-распространённым РПЖ (M0) и преимущество кастрации в отношении выживаемости в 6 нед у больных с метастатическим РПЖ (M1), при этом качество жизни и сексуальная функция при терапии бикалутамидом в дозе 150 мг достоверно лучше [52, 115].

Побочные эффекты бикалутамида:

- гинекомастия;
- болезненность грудных желёз;
- гастроинтестинальные расстройства (редко).

Гормональные препараты других классов

Кетоконазол – противогрибковый препарат, угнетающий синтез андрогенов надпочечников. Кетоконазол применяют в качестве II линии гормональной терапии метастатического РПЖ на фоне прогрессирования процесса после проведения максимальной андрогенной блокады. Кетоконазол назначают перорально в дозе 400

мг 3 раза в сутки. Лечение необходимо проводить под контролем печёночных проб и в сочетании с гидрокортизоном для профилактики надпочечниковой недостаточности^В [89, 113].

Аминоглутатамид также ингибирует продукцию андрогенов надпочечниками за счёт блокирования цитохрома Р-450. Препарат назначают при рефрактерности к основным гормональным препаратам [44].

Лечение гормон-рефрактерного РПЖ

Эндокринная терапия эффективна у 80–90% пациентов и позволяет добиваться ремиссии или стабилизации опухолевого процесса в течение 18–24 мес [97]. Дальнейшее прогрессирование болезни приводит к потере чувствительности к андрогенным воздействиям, после чего развивается гормон-рефрактерная стадия опухолевого процесса. Средняя продолжительность жизни больных РПЖ на этом этапе не превышает 6–12 мес [39].

Гормон-рефрактерным РПЖ принято считать стадию опухолевого процесса, при которой происходит прогрессирование (два последовательных повышения уровня ПСА на 50% выше минимального значения) на фоне посткастрационного уровня тестостерона^А [122].

Потеря зависимости опухолевых клеток от уровня тестостерона может иметь несколько механизмов: мутация андрогенных рецепторов [103, 109, 112, 119], гиперэкспрессия андрогенных рецепторов в результате амплификации генов [120], стимуляция рецепторов факторами роста и активаторами протеин-киназы [24, 69]. В связи с этим при гормон-рефрактерном РПЖ применяют различные варианты терапии, направленные на патогенетические механизмы развития гормон-рефрактерности: отмену или замену антиандрогенов, назначение препаратов, блокирующих синтез андрогенов надпочечников (кетоконазол, аминоглутатамид), назначение больших доз антиандрогенов (бикалутамид в дозе 150 мг), ингибиторов факторов роста и протеинкиназы.

Для лечения гормон-рефрактерного РПЖ также применяют моно- и полихимиотерапию в различных режимах.

Эстрамустина фосфат представляет собой химическое соединение эстрадиола и азотистого иприта. В организме больного эстрамустин подвергается дефосфорилированию и биотрансформируется в активные метаболиты, оказывающие цитостатическое и эстрогенное действие [4, 55]. Препарат применяют для лечения гормон-рефрактерного РПЖ.

Терапию эстрамустином начинают обычно с внутривенных вливаний препарата в дозе 300–450 мг/сут, затем назначают перораль-

ный приём в дозе 560–840 мг/сут.

Побочные эффекты эстрамустина:

- тошнота и рвота;
- кардиоваскулярная токсичность;
- повышение активности печёночных трансаминаз;
- гинекомастия;
- миелодиспластический синдром.

Для химиотерапии гормон-рефрактерного РПЖ применяют также другие цитостатические препараты: винбластин, этопозид, паклитаксел, доцетаксел, цисплатин, доксорубин, митоксантрон.

Основные схемы химиотерапии:

- митоксантрон 12–14 мг внутривенно каждые 3 нед, преднизолон 10 мг/сут перорально [110];
- паклитаксел 40–70 мг/м² внутривенно каждые 3 нед, эстрамустина фосфат – 280 мг 2 раза в сутки перорально в течение 5 дней [84];
- этопозид 50 мг/м² в сутки в 2 приёма в течение 3 нед, перерыв 1 нед, эстрамустина фосфат 10 мг/м² в течение 3 нед, перерыв 1 нед [85].

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

- Определение уровня ПСА, пальцевое ректальное обследование и рутинное клиническое обследование каждые 3 мес в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2-го и 3-го года, далее ежегодно.
- Повышение уровня ПСА после радикальной простатэктомии > 0,2 нг/мл свидетельствует о рецидиве заболевания.
- 3 последовательных повышения уровня ПСА после минимального значения, достигнутого после лучевой терапии, определяют как рецидив заболевания.
- Пальпируемый опухолевый узел и повышение уровня ПСА свидетельствуют о развитии местного рецидива.
- Биопсия рецидивной опухоли под контролем трансректального УЗИ показана при планировании II линии радикального лечения.
- При болях в костях показана скинтиграфия скелета (независимо от уровня ПСА).

ПРОГНОЗ

Прогноз РПЖ определяется стадией, на которой выявлено заболевание, а также степенью дифференцировки опухоли и уровнем

ПСА. Пятилетняя безрецидивная выживаемость больных с I–II стадией после проведения радикального лечения (радикальной простатэктомии и лучевой терапии) составляют 70–90%, общая выживаемость – 85–97%. При выявлении РПЖ на стадии метастатического процесса средний период до прогрессирования процесса на фоне лечения составляет 24–36 мес.

Литература

1. *Alavi A.S., Soloway 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, N 4. — P. 1343–1345.
2. *Albertsen P.C., Hanley J.A., Gleason D.F., Barry M.J.* Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer // *JAMA.* — 1998. — Vol. 280. — P. 975–980.
3. *Allepus Losa C.A., Sana Velez J.I., Gil Sanz M.J. et al.* Seminal vesical biopsy in prostate cancer staging // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 154. — P. 1407–1411.
4. *Andersson S.B., Gunnarsson P.O., Nilsson T. et al.* Metabolism of estramustine phosphayte (Estracyt) in patients with prostatic carcinoma // *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* — 1981. — Vol. 6. — P. 149–154.
5. *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, N 6. — P. 682–685.
6. *Benson M.C., Olsson C.A.* Prostate specific antigen density — roles in patient evaluation and management // *Cancer.* — 1994. — Vol. 74. — P. 1667–1673.
7. *Black R.J., Bray F., Ferlay J., Parkin D.M.* Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990 // *Eur. J. Cancer.* — 1997. — Vol. 33. — P. 1075–1107.
8. *Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvester J.E. et al.* Palladium-103 brachytherapy for prostate carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46. — P. 839–850.
9. *Boccon-Gibod L., Fournier G., Bottet P. et al.* Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 391–395. Discussion 395–396.
10. *Boccon-Gibod L., Ravery V., Vordos D. et al.* Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions // *Urology.* — 1998. — Vol. 160. — P. 1383–1385.
11. *Brachman D.G., Thomas T., Hilbe J., Beyer D.C.* Failure-free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 48. — P. 111–117.

12. *Byar D.P., Corle D.K.* Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies // NCI Monogr. — 1988. — N 7. — P. 165–170.

13. *Carter H.B., Pearson J.D., Metter 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.

14. *Catalona W.J., Beiser J.A., Smith D.S.* Serum free prostate-specific antigen and prostate-specific antigen density measurements for predicting cancer in men with prior negative prostatic biopsies // J. Urol. — 1997. — Vol. 158. — P. 2162–2167.

15. *Catalona W.J., Richie J.P., Ahmann F.R. et al.* Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen (PSA) in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6630 men // Ibid. — 1994. — Vol. 151. — P. 1283–1290.

16. *Catalona W.J., Smith D.S.* 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer // Ibid. — Vol. 152. — P. 1837–1842.

17. *Catalona W.J., Southwick P.C., Slawin K.M. et al.* Comparison of percent free PSA, PSA density and age specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging // Urology. — 2000. — Vol. 56, N 2. — P. 255–260.

18. *Chang A., Yeap B., Davis T. et al.* Double-blind, randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2250–2257.

19. *Chodak G.W.* Early detection and screening for prostatic cancer // Urology. — 1989. — Vol. 34. — Suppl. 4. — P. 10–12.

20. *Chodak G.W., Thisted R.A., Gerber G.S.* Results of conservative management of clinically localized prostate cancer // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 330. — P. 242–248.

21. *Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1997. — Vol. 37. — P. 1035–1040.

22. *Cox R.L., Crawford E.D.* Estrogens in the treatment of prostate cancer // J. Urol. — 1995. — Vol. 154. — P. 1991–1998.

23. *Crawford E.D., Schutz M.J., Clejan S. et al.* The effect of digital rectal examination on prostate-specific antigen levels // JAMA. — 1992. — Vol. 267. — P. 2227–2228.

24. *Culig Z., Hobisch A., Cronauer M.V. et al.* Androgen receptor activation in prostate tumor cell lines by insulin-like growth factor-1, keratinocyte growth factor, and epidermal growth factor // Cancer. Res. — 1994. — Vol. 54. — P. 5474–5478.

25. *Davidson P.J., van den Ouden D., Schroeder F.H.* Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity // Eur. Urol. — 1996. — Vol. 29. — P. 168–173.

26. *Davis M., Sofer M., Kim S.S., Soloway M.S.* The procedure of transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: a survey of patient preparation and biopsy technique // *J. Urol.* — 2002. — Vol. 167, N 2. — Pt 1. — P. 566–570.

27. *Debruyne F.* Hormonal therapy of prostate cancer // *Semin. Urol. Oncol.* — 2002. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 4–9.

28. *Decensi A.U., Boccardo F., Guarneri D. et al.* Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. The Italian Prostatic Cancer Project // *J. Urol.* — 1991. — Vol. 146. — P. 377–381.

29. *Denis L., Morton M.S., Griffiths K.* Diet and its preventive role in prostatic disease // *Eur. Urol.* — 1999. — Vol. 35. — P. 377–387.

30. *Djavan B., Remzi M., Marberger M.* Prostate biopsy: who, how and when? *Prostate Cancer (science and clinical practice)* / eds J.H. Mydlo, C.J. Godec. — Lond. : Elsevier, 2003. — P. 77–85.

31. *Edwards J.E., Moore R.A.* Finasteride in the treatment of clinical benign prostatic hyperplasia: a systematic review of randomised trials // *BMC Urol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 14.

32. *Ekman P.* Predicting pelvic lymph node involvement in patients with localized prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — Suppl. 3. — P. 60–64.

33. *Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K.* Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination, and transrectal ultrasonography // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1520–1525.

34. *Enlund A., Pedersen K., Boeryd B., Varenhorst E.* Transrectal ultrasonography compared to histopathological assessment for local staging of prostatic carcinoma // *Acta Radiol.* — 1990. — Vol. 31, N 6. — P. 597–600.

35. *Fiveash J.B., Hanks G., Roach M. et al.* 3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 335–342.

36. *Garnick M.B.* Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer. Results of a prospectively randomized trial // *Urology.* — 1986. — Vol. 27. — P. 21–28.

37. *Gerber G.S., Chodak G.W.* Routine screening for cancer of the prostate // *J. Natl Cancer Inst.* — 1991. — Vol. 83. — P. 329–335.

38. *Giovannucci E., Rimm E.B., Liu Y. et al.* A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk // *Ibid.* — 2002. — Vol. 94, N 5. — P. 391–398.

39. *Gittes R.* Carcinoma of the prostate // *N. Engl. J. Med.* — 1991. — Vol. 324. — P. 236–245.

40. *Greenlee R.T., Hill-Harmon M.B., Murray T. et al.* Cancer statistics, 2001 // *CA Cancer J. Clin.* — 2001. — Vol. 51. — P. 15–36.

41. *Gronberg H., Damber L., Damber J.E.* Familial prostate cancer in Sweden. A nation-wide register cohort study // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77. — P. 138–143.

42. *Gullionneu B., Debras B., Veillon B. et al.* Indications for preoperative vesicle biopsies in staging of clinically localized prostatic cancer // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 160–165.

43. *Haggman M.J., Macoska J.A., Wojno K.J., Oesterling J.E.* The relationship between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 158, N 1. — P. 12–22.

44. *Harnett D.R., Raghavan D., Caterson I.* Aminoglutethimide in advanced prostate carcinoma // *Br. J. Urol.* — 1987. — Vol. 59. — P. 323–327.

45. *Hasan W.A., Gill I.S.* Laparoscopic radical prostatectomy: current status // *BJU Int.* — 2004. — Vol. 94. — P. 7–11.

46. *Hautmann R.E., Sauter T.W., Wenderoth U.K.* Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases // *Urology*. — 1994. — Vol. 43. — P. 47–51.

47. *Hedlund P.O., Henriksson P.* Parenteral estrogen versus total androgen ablation in the treatment of advanced prostate carcinoma: effects on overall survival and cardiovascular mortality. The Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG)-5 Trial Study // *Urology*. — 2000. — Vol. 55. — P. 328–333.

48. *Heinonen O.P., Albanes D., Virtamo J. et al.* Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial // *J. Natl Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90, N 6. — P. 440–446.

49. *Hodge K.K., McNeal J.E., Terris M.K., Stamey T.A.* Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 142, N 1. — P. 71–74. Discussion 74-5.

50. *Hricak H., Dooms G.C., Jeffrey R.B. et al.* Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging // *Radiology*. — 1987. — Vol. 162. — P. 331–336.

51. *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, N 2. — P. 397–399.

52. *Iversen P., Tyrrell C.J., Kaisary A.V.* Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up // *Ibid.* — N 5. — P. 1579–1582.

53. *Jacobsen B.K., Knutsen S.F., Fraser G.E.* Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence. The Adventist Health Study (United States) // *Cancer Causes Control*. — 1998. — Vol. 9, N 6. — P. 553–557.

54. *Jensen O.M., Esteve J., Moller H., Renard H.* Cancer in European Community and its member status // *Eur. J. Cancer*. — 1990. — Vol. 26. — P. 1167–1256.

55. *Kajaer T.B., Nilsson T., Madsen P.O.* Effect of estramustine phosphate on plasma testosterone during treatment of carcinoma of the prostate // *Urology*. — 1975. — Vol. 5. — P. 802–804.

56. *Kattan M.W., Zelefsky M.J., Kupelian P.A. et al.* Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 3352–3359.

57. *Keetch D.W., Catalona W.J., Smith D.S.* Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 151, N 6. — P. 1571–1574.

58. *Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.K.* Treatment of localized prostate cancer: radical prostatectomy and radiation therapy // *Prostate Cancer*. — 2nd ed. — Lond. : Mosby, 2001. — P. 115–138.

59. *Kuhn J.M., Billebaud T., Navratil H. et al.* Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin-releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide) // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 321. — P. 413–418.

60. *Kupelian P.A., Mohan D.S., Lyons J. et al.* Higher than standard radiation doses with or without androgen deprivation in the treatment of localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 46. — P. 567–574.

61. *Lee F., Torp-Pedersen S.T., Siders D.B. et al.* Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer // *Radiology*. — 1989. — Vol. 170. — P. 609–615.

62. *Lerner S.E., Blute M.L., Lieber M.M., Zincke H.* Morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy for localized prostate cancer // *Oncology*. — 1995. — Vol. 9. — P. 379–382.

63. *Link R.E., Morton R.A.* Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer // *Urol. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 28, N 3. — P. 491–498.

64. *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. — P. 899–903.

65. *Lundgren R., Nordle O., Josefsson K.* Immediate estrogen or estramustine phosphate therapy versus deferred endocrine treatment in nonmetastatic prostate cancer: a randomized multicenter study with 15 years of follow-up. The South Sweden Prostate Cancer Study Group // *Ibid.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1580–1586.

66. *Mettlin C., Murphy G.P., Babaian R.J. et al.* The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project // *Cancer*. — 1996. — Vol. 77, N 1. — P. 150–159.

67. *Murphy G.P., Beckley S., Brady M.F. et al.* Treatment of newly diagnosed metastatic prostate cancer patients with chemotherapy agents in combination with hormones versus hormones alone // *Ibid.* — 1983. — Vol. 51. — P. 1264–1272.

68. Nag S., Beyer D., Friedland J. et al. American Brachytherapy Society (ABS) recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1999. — Vol. 44, N 4. — P. 789–799.

69. Nazareth I.V., Weigel N.L. Activation of the human androgen receptor through a protein kinase A signaling pathway // *J. Biol. Chem.* — 1996. — Vol. 271. — P. 19900–19907.

70. Oesterling J.E. PSA leads the way for detecting and following prostate cancer // *Contemp. Urol.* — 1993. — Vol. 5. — P. 60–81.

71. 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.

72. Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstralh E.J., Lowe F.C. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer // *Ibid.* — Vol. 69. — P. 7–60.

73. Ohori M., Goad J.R., Wheeler T.M. et al. Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1843–1849.

74. Parkin D.M., Pisani P., Ferlay J. Estimates of worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // *Int. J. Cancer.* — 1993. — Vol. 54. — P. 594–606.

75. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N.P. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer // *JAMA.* — 1997. — Vol. 227. — P. 1445–1451.

76. Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q. et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years // *Urol. Clin. North Am.* — 1993. — Vol. 20. — P. 713–725.

77. 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.

78. Patel U., Rickards D. The diagnostic value of colour Doppler flow in the peripheral zone of the prostate, with histological correlation // *Br. J. Urol.* — 1994. — Vol. 74, N 5. — P. 590–595.

79. Pavone-Macaluso M., de Voogt H.J., Viggiano G. et al. Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer: final analysis of a randomized phase III trial of the European Organization for Research on Treatment of Cancer Urological Group // *J. Urol.* — 1986. — Vol. 136. — P. 624–631.

80. Pedersen K.V., Carlson P., Varenhorst E. et al. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population // *BMJ.* — 1990. — Vol. 300. — P. 1041–1044.

81. *Peeling W.B.* Phase III studies to compare goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma // *Urology*. — 1989. — Vol. 33. — P. 45–52.

82. *Perez C.A.* *Prostate Principles and practice of radiation oncology*. — 3rd ed. / eds C.A. Perez, L.W. Brady. — Philadelphia : Lippincott, 1998. — P. 1583–1694.

83. *Perez C.A., Hanks G.E., Leibel S.A. et al.* Localized carcinoma of the prostate (stages T1B, T1C, T2, and T3). Review of management with external beam radiation therapy // *Cancer*. — 1993. — Vol. 72. — P. 3156–3159.

84. *Petrylak D.P., Macarthur R.B., O'Connor J. et al.* Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1999. — Vol. 17. — P. 958–967.

85. *Pienta K.J., Redman B.G., Bandekar R. et al.* A phase II trial of oral etoposide in hormonal refractory prostate cancer // *Urology*. — 1997. — Vol. 50. — P. 401–406.

86. *Platt J.F., Bree R.L., Schwab R.E.* The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate // *Am. J. Roentgenol.* — 1987. — Vol. 149. — P. 315–318.

87. *Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. et al.* Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2002. — Vol. 53. — P. 1097–1105.

88. *Pollack J.M.* Radiation therapy options in the treatment of prostate cancer // *Cancer Invest.* — 2000. — Vol. 18. — P. 66–71.

89. *Pont A.* Long-term experience with high dose ketokonazole therapy in patients with D2 prostate carcinoma // *J. Urol.* — 1987. — Vol. 137. — P. 902–904.

90. *Quinn M., Babb P.* Patterns and trends in prostate cancer incidence, survival, prevalence and mortality. Pt I: international comparisons // *BJU Int.* — 2002. — Vol. 90, N 2. — P. 162–173.

91. *Ragde H., Korb L.J., Elgamal A.A. et al.* Modern prostate brachytherapy. Prostate specific antigen results in 219 patients with up to 12 years of observed follow-up // *Cancer*. — 2000. — Vol. 89. — P. 135–141.

92. *Rassweiler J., Frede T.* Robotics, telesurgery and telementoring — their position in modern urological laparoscopy // *Arch. Esp. Urol.* — 2002. — Vol. 55, N 6. — P. 610–628.

93. *Rassweiler J., Schulze M., Teber D. et al.* Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes // *Curr. Opin. Urol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 75–82.

94. *Ries L.A.G., Kosary C.L., Hankey B.F. et al.* (eds). *SEER Cancer Statistics Review 1973–1995*. — Bethesda : National Cancer Institute, 1998.

95. *Rorvik J., Halvorsen O.J., Servoll E., Haukaas S.* Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy // *Br. J. Urol.* — 1994. — Vol. 73, N 1. — P. 65–69.

96. *Scardino R.T., Abbas F., Bolla M. et al.* Management of localized and regional diseases // *Prostate Cancer* / eds L. Denis *et al.* — 2003. — P. 217–249.

97. *Schellhammer P.F.* Combined androgen blocade for the treatment of metastatic cancer of the prostate // *Urology*. — 1996. — Vol. 47. — P. 622–628.

98. *Schnall M.D., Imai Y., Tomaszewski J. et al.* Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging // *Radiology*. — 1991. — Vol. 178. — P. 797–802.

99. *Schroeder F.H., Whelan P., Kurth K.H. et al.* Antiandrogens as monotherapy for metastatic prostate cancer: a preliminary report of EORTC protocol 30892 // *Recent Advances in Prostate Cancer and BPH* / ed. F.H. Schroeder. — Lond. : Parthenon, 1997. — P. 141–146.

100. *Scolieri M.J., Resnick M.I.* The technique of radical perineal prostatectomy // *Urol. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 28. — P. 521–533.

101. *Screening for prostate cancer: an update of the evidence for the US Preventive Services Task Force* // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 917–929.

102. *Seidenfeld J., Samson D.J., Hasselblad V. et al.* Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ibid.* — 2000. — Vol. 32. — P. 566–577.

103. *Sharief Y., Wilson E.M., Hall S.H. et al.* Androgen receptor gene mutations associated with prostatic carcinoma. Proc. 86th AACR Meeting. — Toronto, 1995. — Vol. 36. — P. A1605.

104. *Shekarriz B., Upadhyay J., Wood D.P.* Intraoperative, perioperative, and long-term complications of radical prostatectomy // *Urol. Clin. North Am.* — 2001. — Vol. 28. — P. 639–653.

105. *Shipley W.U., Zietman A.L., Hanks G.E. et al.* Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1799–1805.

106. *Smith J.A., Lange R.A., Janknegt R.A. et al.* Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate // *Ibid.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1329–1334.

107. *Stanford J.L., Stephenson R.A., Coyle L.M. et al.* Prostate Cancer Trends 1973–1995, SEER Program, National Cancer Institute, NIH Publ., N 99-4543. — Bethesda, 1999.

108. *Steinberg G.D., Carter B.S., Beaty T.H. et al.* Family history and the risk of prostate cancer // *Prostate*. — 1990. — Vol. 17. — P. 337–437.

109. *Suzuki H., Sato N., Watabe Y. et al.* Androgen receptor gene mutations in human prostate cancer // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 759–765.

110. *Tannock I.F., Osoba D., Stockler M.R. et al.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points // *J. Clin. Oncol.* — 1996. — Vol. 14. — P. 1756–1764.

111. *Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M. et al.* The influence of finasteride on the development of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 213–222.

112. *Tilley W.D., Buchanan G., Hickey T.E. et al.* Mutations in the androgen receptor gene are associated with progression of human prostate cancer to androgen independence // *Clin. Cancer Res.* — 1996. — Vol. 2. — P. 227–285.

113. *Trachtenberg J., Halpern N., Pont A.* Ketokonazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer // *J. Urol.* — 1983. — Vol. 130. — P. 152–153.

114. *Trapasso J.G., de Kernion J.B., Smith R.B., Dorey F.* The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy // *Ibid.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1821–1825.

115. *Tyrrell C.J., Kaisary A.V., Iversen P. et al.* A randomised comparison of «Casodex» (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer // *Eur. Urol.* — 1998. — Vol. 33, N 5. — P. 447–456.

116. *US Preventive Services Task Force.* Guide to Clinical Preventive Services. — 2nd ed. — Washington : Office of Disease Prevention and Health Promotion, 1996.

117. *Valicenti R., Lu J., Pilepich M. et al.* Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 2740–2746.

118. *Van Poppel H., De Ridder D., Goethuys H.H. et al.* Surgical treatment of carcinoma of the prostate // *Carcinoma of the Prostate: Innovations in Management* / eds Z. Petrovich, L. Baert, L.W. Brady. — Berlin : Springer-Verlag, 1996. — P. 105–124.

119. *Veldscholte J., Ris-Stalpers C., Kuiper G. et al.* A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to anti-androgens // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 173. — P. 534–540.

120. *Visacorpi T., Hyttinen E., Koivisto P. et al.* In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer // *Nat. Genet.* — 1995. — Vol. 9. — P. 401–406.

121. *Walsh P.C., Donker P.J.* Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention // *J. Urol.* — 1982. — Vol. 128. — P. 492–497.

122. *Waselenko J.K., Dawson N.A.* Management of progressive metastatic prostate cancer // *Oncology.* — 1997. — Vol. 11. — P. 1551–1560.

123. *Waymont B., Lynch T.H., Dunn J.A. et al.* Phase III randomised study of zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer // *Br. J. Urol.* — 1992. — Vol. 69. — P. 614–620.

124. *Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H., Cohen R.* Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 1565–1569.

125. *Wolff J.M.* Intermittent androgen ablation as a treatment for prostate cancer // *Front. Radiat. Ther. Oncol.* — 2002. — Vol. 36. — P. 66–71.

126. *Wolff J.M., Ittel T.H., Borchers H. et al.* Metastatic work-up of patients with prostate cancer employing alkaline phosphatase and skeletal alkaline phosphatase // *Anticancer Res.* — 1999. — Vol. 19. — P. 2653–2655.

127. *Wolf J.S.Jr., Cher M., Dall'era M. et al.* The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy // *J. Urol.* — 1995. — Vol. 153. — P. 993–999.

128. *Yoshizawa K., Willett W.C., Morris S.J. et al.* Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer // *J. Natl Cancer Inst.* — 1998. — Vol. 90, N 16. — P. 1219–1224.

129. *Zelevsky M.J., Hollister T., Raben A. et al.* Five-year biochemical outcome and toxicity with transperineal CT-planned permanent I-125 prostate implantation for patients with localized prostate cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 1261–1266.

130. *Zelevsky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B. et al.* Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer // *Ibid.* — 1998. — Vol. 41. — P. 491–500.

131. *Zincke H., Oesterling J.E., Blute M.L. et al.* Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer // *J. Urol.* — 1994. — Vol. 152. — P. 1850–1857.

132. *Zlotta A.R., Djavan B., Marberger M., Schulman C.C.* Prostate specific antigen of the transition zone: a new parameter for prostate cancer prediction // *Ibid.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1315–1321.

133. *Zlotta A.R., Raviv G., Schulman C.C.* Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with initial isolated prostatic intraepithelial neoplasia // *Eur. Urol.* — 1996. — Vol. 30, N 2. — P. 249–255.