

Рак предстательной желез. Этиология, диагностика, лечение.

Фадеев А.А., ФГУ «РНЦРР Росмедтехнологий» г. Москва.

Резюме

В работе приведены основные методики лечения рака предстательной железы группы высокого риска прогрессирования, обозначены показания для назначения того или иного варианта радикального и консервативного лечения, в зависимости от дополнительных прогностических факторов. Рассматриваются наиболее перспективные методы лечения рака простаты и определены показания и осложнения каждого варианта лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, прогностические факторы, радикальное лечение, консервативное лечение

Fadeev A.A.

Federal State Establishment “Russian Scientific Center of Roentgen-Radiology of Rosmedtechnology Department” (Moscow).

Prostate cancer: etiology, diagnostics, treatment

The investigation deals with treatment of high risk prostate cancer. Indications for various methods of radical and conservative treatment are discussed considering risk factors. Complications of various methods of treatment are described

Key words: prostate cancer, prognostic factors, radical treatment, conservative treatment

Оглавление:

Введение

Биопсия простаты

Хирургическое лечение рака предстательной железы

Гормональная терапия рака предстательной железы

Компоненты максимальной андрогенной блокады

- **Антиандрогены**
- **Стероидные антиандрогены**
- **Флутамид (Флуцином)**

Лучевая терапия

Противопоказания к лучевой терапии

Предлучевая подготовка

- **Дистанционная лучевая терапия**

- **Системная лучевая терапия на костные метастазы**

Методика проведения сочетанной лучевой терапии

Методы радикального лечения рака предстательной железы, находящиеся в стадии изучения отдаленных результатов

- **Высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция простаты (HIFU)**
- **Фотодинамическая терапия рака предстательной железы**

Список литературы

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся новообразований у мужчин среднего и пожилого возраста. С возрастом риск развития этого заболевания растет на 3-4% в год, и прекращает расти только тогда, когда у данной популяции начинает увеличиваться уровень смертности от сердечно-сосудистых заболеваний[2].

В России рак предстательной железы был выделен в отдельную нозологическую форму только в 1989 году. Доля рака простаты в структуре заболеваемости мужского населения неуклонно росла и в 1996 году составила 4%. За 1989 – 2001гг. число впервые диагностированных заболеваний увеличилось с 5,5 тыс. до 11,6 тыс., то есть на 52%. Число умерших от рака предстательной железы составляет 6,8 человек на 100 000 населения (в США – 17,9) [4,5].

В конце восьмидесятых годов отмечался выраженный рост заболеваемости раком предстательной железы, который постепенно снизился до обычных показателей. Это объясняется широким внедрением в повседневную практику опухолевого маркера – простат-специфического антигена (ПСА), в результате чего было выявлено большое количество бессимптомных форм рака.

Этиология рака предстательной железы до конца не изучена. Простата имеет сложную нейроэндокринную регуляцию и находится под гормональным влиянием яичек, коры надпочечников и аденогипофиза, в свою очередь синтез и секреция гормонов этих органов осуществляется под контролем гипоталамуса, а также аутокринных – паракринных факторов, регулирующих процессы роста, деления и дифференцировки клеток предстательной железы. Секреция ЛГ контролируется гипоталамусом при помощи релизинг гормона ЛГ (ЛГРГ). Продукция ЛГРГ носит пульсирующий характер и зависит от уровня тестостерона в крови (механизм обратной связи). Специфические рецепторы андрогена находятся на поверхности нормальных и раковых клеток простаты, они способствуют внедрению тестостерона в клетку. Далее тестостерон трансформируется в дегидротестостерон (ДЛТ), который уже является активной формой гормона, он проникает в ядро клетки, где индуцирует процессы ее пролиферации [4,112].

Согласно морфологической классификации опухоли предстательной железы подразделяются на эпителиальные и не эпителиальные [92, 98]. В свою очередь эпителиальные опухоли делятся на аденокарциному, переходно – клеточный рак и плоскоклеточный рак. Две последние формы рака встречаются крайне редко. Различают следующие типы аденокарциномы:

1. мелкоацинарная;
2. солидно – трабекулярный рак;
3. крупноацинарная;
4. эндометриоидный;
5. криброзный рак;
6. железисто – кистозный;
7. папиллярная аденокарцинома;
8. слизеобразующий рак.

Основными факторами, влияющими на исход заболевания, являются гистологическая структура злокачественного образования, его стадия и уровень ПСА [111]. Наиболее широко используется гистологическая классификация Глисона, она основана на степени дифференцировки злокачественных клеток. Учитывая гетерогенность большинства опухолей, показатель Глисона высчитывается путем суммирования наиболее часто встречающихся степеней. По классификации Глисона степень дифференцировки опухоли подразделяется на 5 ступеней от первой - высокодифференцированной до пятой – низкодифференцированной, по сумме ступеней показатель Глисона может варьировать от 2 до 10. Важность степени дифференцировки опухоли проиллюстрирована в исследовании на 767 больных в возрасте от 55 до 74 лет, которым после диагностики заболевания проводили немедленную или отсроченную гормонотерапию [3].

При периоде наблюдения – 15 лет, высчитывался уровень смертности от данного заболевания, и ее зависимость от показателя Глисона, при этом выявлено, что уровень смертности равен 4-7%; 18-30% и 60-87% выявлен у пациентов с показателем Глисона 2-4, 6 и 8-10, соответственно [3,113].

Также, существует классификация Всемирной Организации здравоохранения (ВОЗ), которая применяется в основном только в Европе. Она представлена трехградационным делением клеток на высоко- (G1), средне G2 и низкодифференцированные (G3), заключение дается по наиболее низко дифференцированным клеткам.

За последние годы благодаря внедрению в клиническую практику новых методов диагностики (опухолевые маркеры, ультразвуковое исследование - УЗИ, компьютерная томография - КТ, магниторезонансная терапия - МРТ) чаще стали выявляться ранние стадии заболевания. Значимым событием стало использование ПСА для диагностики рака простаты, так как он позволяет не только выявлять ранние стадии заболевания, осуществлять мониторинг у пациентов с уже диагностированным заболеванием, но и проводить скрининг [4,99].

ПСА является 34 килодальтон гликопротеином, специфичным для эпителия простаты, то есть его можно определить не как опухолевый маркер, а как органоспецифичный маркер. Он относится к нейтральным сывороточным протеазам, функцией которых является лизис белков семенных пузырьков. В большинстве своем ПСА концентрируется в протоках простаты, но некоторая его часть диффундирует в кровеносное русло, где он связывается с двумя белками: альфа-1-антихимотрипсином и альфа макроглобулином [5].

До того как определение уровня ПСА стало носить массовый характер, диагностика рецидива заболевания основывалась на появлении клинических симптомов, таких как боли в костях или появление изменений в моче, указывающих на местный рост опухоли. Диагноз, как правило, ставился на поздних стадиях, и в большинстве случаев заболевание к этому моменту имело распространенный характер. В ПСА эру диагноз рака простаты или прогрессирования заболевания можно поставить и при отсутствии

клинической симптоматики, основываясь на биохимических данных, то есть на повышении уровня ПСА [5,108].

Необходимо учитывать, что уровень ПСА в сыворотке крови может быть повышен по следующим причинам:

- рак простаты,
- доброкачественная гиперплазия простаты,
- наличие простатита,
- ишемия или инфаркт простаты,
- эякуляция накануне исследования.

Показатели нормальных значений ПСА изначально базировались на вычислении конфиденциальных интервалов, полученных у средне-статистического мужчины. Таким образом, был определен интервал наиболее часто встречающихся значений от 0 до 4,0 нг/мл. Статистически установлено, что уровень ПСА >4,0 нг/мл указывает на наличие злокачественной опухоли. Однако, значения ПСА при раке предстательной железы и доброкачественной гиперплазии простаты могут перекрывать друг друга. Эпидемиологические исследования, проведенные Surveillance, Epidemiology and End Results Cancer Registry of the National Cancer Institute показали, что у 18-39% мужчин белой расы и у 20-44% мужчин черной - имеется гипердиагностика данного заболевания по результатам ПСА скрининга [2,6,7]. Существует и другой полюс этой проблемы, так у 25% пациентов с раком простаты может не отмечаться повышения уровня ПСА. В связи с вышесказанным имеется необходимость увеличить специфичность этого маркера без потери его чувствительности.

С 1989 года разработано несколько концепций, способствующих увеличению диагностической точности маркера. Они подразделяются на статические и динамические. Целью их было уменьшить неоправданно большое количества биопсий. При статическом подходе оценивается одно значение маркера, в то время как при динамическом варианте проводится динамическое наблюдение за пациентом и уровень ПСА определяется несколько раз.

К статическим концепциям относятся определение плотности ПСА, измерение плотности ПСА в промежуточной зоне, подсчет соотношения свободного/общего ПСА [8-13].

Коэффициент скорости изменения ПСА и время удвоения ПСА уже относятся к динамическим концепциям. Однако все эти концепции имеют свои определенные недостатки, интерпретация имеющихся данных не окончательна, клиническая их полезность должна быть изучена в продолжающихся исследованиях – European Randomized Study for Screening Prostate Cancer & Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Project (PLCO) [14,15,102].

Наибольшие трудности возникают при интерпретации значений ПСА в диапазоне от 4 нг/мл до 20 нг/мл. Проведенные исследования свидетельствуют о том, что частота рака простаты достигает, по разным данным, 27-37% у пациентов с концентрацией ПСА от 4 до 15 нг/мл и нормальными данными пальцевого ректального исследования.

Важной диагностической ценностью ПСА является выявление локализованных (субклинических) форм рака, когда возможно проведение радикальных методов лечения. По данным Myrtle et al. [16,95], показатели ПСА в сыворотке более 4 нг/мл наблюдались у

63% больных раком простаты в стадии T1 и у 71% - в стадии T2. В то же время, при экстракапсулярных поражениях (стадии T3 и T4) повышение ПСА наблюдалось в 88% случаев. В данной ситуации с целью более точной интерпретации повышенных значений общего ПСА весьма желательным исследованием является определение концентрации свободного ПСА и расчет соотношения «свободный ПСА/общий ПСА».

Как уже отмечалось выше, некоторые патофизиологические факторы могут влиять на выброс ПСА в кровь, включая воспаление, ятрогенные манипуляции (в том числе ректальное исследование, биопсия простаты и цистоскопия) [17,18,89]. При отсутствии дополнительных факторов влияния, предоперационный уровень ПСА коррелирует с патоморфологической стадией заболевания, степенью дифференцировки опухоли и экстракапсулярным распространением опухоли [17,19-22]. В исследовании Yen-Chuan Ou et al. проанализированы различия в исходах у пациентов с уровнем ПСА 20,1-50 нг/мл и >50 нг/мл [23]. В этом исследовании частота встречаемости пациентов с опухолями, не выходящими за пределы органа, с экстракапсулярной инвазией опухоли, наличием опухолевых клеток в краях резекции, а также с наличием метастатических лимфоузлов составляет 29,7%; 62,2%; 45,9% и 8,1%, соответственно у пациентов с уровнем ПСА 20,1-50 нг/мл и 0%; 100%; 43,5% и 30,4%, соответственно у пациентов с уровнем ПСА >50 нг/мл.

Проведенный анализ выживаемости и предоперационных клинических характеристик заболевания показал, что наилучшим фактором прогноза повышения уровня ПСА после операции являются дооперационные его значения. Проводилось сравнение выживаемости пациентов после радикальной простатэктомии с уровнем ПСА 20,1-50 нг/мл и >50 нг/мл. У пациентов с ПСА >50 нг/мл выявлен более плохой прогноз заболевания, более короткий промежуток до очередного повышения уровня ПСА ($p=0,004$). Разделение пациентов на подгруппы по уровню ПСА 20,1-50 нг/мл и >50 нг/мл необходимо для определения больных с более высоким риском развития заболевания [23,110].

Помимо первичной диагностики рака простаты, определение ПСА широко применяется в следующих случаях [4].:

1. После радикальной простатэктомии. Через несколько дней ПСА перестает определяться, либо держится на уровне 0,1 нг/мл. Регулярные контрольные исследования (каждые 3 месяца) позволяют своевременно выявить рецидив заболевания в случае повышения ПСА. Если же показатели ПСА составляют 0,1 нг/мл и нет клинических симптомов болезни, то нет необходимости в других исследованиях, так как рецидив маловероятен.
2. У больных, получавших лучевую терапию, отмечается значительное снижение уровня ПСА, что свидетельствует об эффективности лечения. В то же время повышение ПСА говорит о малой чувствительности опухоли к проводимому лечению, либо о рецидиве заболевания. Следует отметить, что снижение ПСА до нормальных цифр коррелирует с его уровнем до лечения. Пациенты с показателями ПСА до лечения не более 20 нг/мл имеют нормальные показатели ПСА после лечения в 82% случаев. В то же время у больных с более высокими цифрами ПСА до лечения данный показатель составляет лишь 30%. Большинство пациентов со стабильным снижением ПСА оставались в ремиссии в течение последующих 3-5 лет.
3. Целесообразно определять уровень ПСА у больных с местно – распространенными и диссеминированными формами РПЖ, получающих гормональную терапию. Повышение уровня ПСА говорит о прогрессировании заболевания и о необходимости сменить характер лечения.

Биопсия простаты

На сегодняшний день считается, что традиционная сектантная биопсия уже устарела, так как техника ее выполнения далека от оптимальной, особенно в случае больших размеров железы [25]. Большое количество опухолей предстательной железы находятся в периферической зоне, и около 24% их располагается в промежуточной зоне [26,101]. Поэтому планируется взятие биопсии из латеральных зон, при этом речь также идет об увеличении количества проб за одно исследование до 10,12,15 или даже до 18 [27,97]. Следует отметить, что проведение повторной биопсии аналогичным способом нецелесообразно, поэтому при повторном исследовании технику забора ткани рекомендуется изменить. Имеются данные о том, что опухоль, пропущенная на первичной биопсии и выявленная при последующем обследовании, как правило, локализуется в апико-дорсальной области. Поэтому повторный забор ткани следует проводить именно из этой зоны. Уровень диагностики рака при проведении третьей и четвертой серии биопсий достаточно низок (около 5%), при этом отмечается увеличение количества осложнений [28,29]. Таким образом, было сделано заключение об отсутствии необходимости в проведении биопсий третьего и четвертого порядка, их следует выполнять только в избранных ситуациях [5,96].

Обобщая все выше сказанное можно сделать вывод об увеличении интереса к внедрению в онкологическую практику скрининговых методик. В большинстве руководств рекомендуется проводить измерение уровня ПСА и пальцевое ректальное исследование для ранней диагностики рака предстательной железы. Ожидаются результаты больших рандомизированных исследований ERSPC & PLCO, так как имеющиеся на сегодняшний день статические и динамические концепции увеличения специфичности метода диагностики при помощи ПСА не достигли такого высокого уровня точности, чтобы их можно было рекомендовать для применения в широкой клинической практике.

Все вышеупомянутые методы обследования необходимы для того, чтобы увеличить уровень диагностики ранних форм рака предстательной железы. Понятно, что в случае локализованной формы заболевания может быть проведено местное лечение – хирургическое или лучевая терапия.

Выбор метода лечения рака предстательной железы определяется стадией болезни. Обобщение большого международного опыта позволило Европейской Ассоциации Урологов в 2001 году [4] рекомендовать следующие возможные варианты лечения (таблица 1).

Таблица 1

Варианты лечения рака предстательной железы.

Стадия	Метод лечения	Комментарии
	Динамическое наблюдение	Рекомендуется для пациентов с высокодифференцированным раком и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет
	Радикальная	Для молодых пациентов с ожидаемой

T1a	простатэктомия	длительной продолжительностью жизни и низко дифференцированной опухолью
	Лучевая терапия	
	Гормональная терапия и комплексное лечение	Не рекомендуются
T1b-T2	Динамическое наблюдение	Рекомендуется для пациентов с высокодифференцированным раком и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет
	Радикальная простатэктомия	Пациенты с ожидаемой продолжительностью > 10 лет, информированные о возможных осложнениях
	Лучевая терапия	Пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет, выбравшие лучевую терапию и информированные о возможных осложнениях. Пациенты с противопоказаниями к хирургическому лечению
	Гормональная терапия	Пациенты, имеющие симптомы, имеющие противопоказания для радикального лечения
	Комплексное лечение	Окончательный вариант комплексного лечения находится в стадии разработки
T3-T4	Динамическое наблюдение	Рекомендуется для пациентов с T3 высокодифференцированным раком и ожидаемой продолжительностью жизни <10 лет
	Радикальная простатэктомия	Рекомендуется пациентам с небольшим объемом опухоли T3, ПСА < 20 нг/мл, индексом Глисона <8 и ожидаемой продолжительностью жизни > 10 лет
	Лучевая терапия	Пациенты с T3 (N0) и ожидаемой продолжительностью жизни > 5-10 лет. Предпочтительна СОД >70Гр
	Гормональная терапия	Пациенты с T3-T4, имеющие симптомы и опухоль большого объема, высокий уровень ПСА (>25 нг/мл)
	Комплексное лечение	ЛТ + ГТ имеют преимущества по сравнению с только ЛТ. Неoadьювантная ГТ + радикальная простатэктомия (преимуществ не доказано).
	Динамическое наблюдение	Пациенты без симптомов. Информированный выбор пациента

N+M0	Радикальная простатэктомия	Не является стандартным методом лечения
	Лучевая терапия	
	Гормональная терапия	Является стандартным методом лечения
	Комплексное лечение	Не является стандартным методом лечения
M0	Динамическое наблюдение	Не является стандартным
	Радикальная простатэктомия	Не рекомендуется
	Лучевая терапия	Не рекомендуется (Назначается для симптоматического лечения)
	Гормональная терапия	Стандартный вид лечения
	Комплексное лечение	Не рекомендуется

Если в отношении пациентов с местно – распространенной опухолью или с уже имеющимися метастазами существует более или менее единый подход, то в лечении больных с начальными стадиями рака предстательной железы (T1-T2) единой точки зрения нет. В настоящее время больному может быть предложено три варианта лечения: 1) радикальная простатэктомия; 2) радикальная лучевая терапия; 3) выжидательная тактика. Больных раком предстательной железы невозможно подвести под одну схему лечения. Подход во многом должен быть индивидуальным.

Хирургическое лечение рака предстательной железы

Прошло более 90 лет с тех пор, как Hugh Hampton Young впервые доложил о выполнении радикальной резекции простаты, с 1947 года Millin был предложен новый позадилоновый доступ и, сравнительно, недавно нервосберегающая простатэктомия была подробно описана и внедрена в практику Walsh в 1983 году [30,112]. За последние 20 лет серия анатомических открытий позволила улучшить возможности хирургов в вопросе радикального удаления опухоли, а также в вопросах снижения уровня послеоперационных осложнений[31].

Не смотря на внедрение лучевой терапии, радикальная простатэктомия остается «золотым стандартом» в лечении пациентов с местно-распространенной формой рака. Однако перед выполнением радикальной простатэктомии необходим тщательный предоперационный отбор больных [20, 35]. Помимо определения уровня ПСА, проведения пальцевого ректального исследования, трансректального УЗИ и выполнения биопсии, особое внимание следует уделить патоморфологическому исследованию биопсийного материала.

С его помощью можно определить общее распространение опухоли и степень ее дифференцировки, что является ключевым моментом предоперационной подготовки [32-34].

Показаниями к проведению хирургического лечения являются: возраст пациента моложе 65 лет, показатель Глисона ≤ 7 , уровень ПСА ≤ 15 нг/мл. [32-34,36].

Мы попытаемся уделить внимание основным моментам операции. Во-первых, следует отметить, что лимфадэктомию должна предшествовать простатэктомии, так как, по сути, она носит лечебный, а не диагностический характер [37,38].

Исторически сложилось, что при выполнении радикальной простатэктомии хирург отправлял удаленные лимфатические узлы на срочное гистологическое исследование, так как в случае обнаружения метастазов операция на этом, как правило, заканчивалась. С появлением ПСА, как уже упоминалось выше, изменился контингент больных, подвергающийся хирургическому лечению, улучшилось дооперационное стадирование и, появилась возможность до операции оценить вероятность наличия метастазов в лимфатических узлах. О целесообразности продолжения операции у больных с N+M0 говорят результаты ретроспективного исследования из клиники Мейо, проведенного на 790 больных. Радикальная простатэктомия в сочетании с максимальной андрогенной блокадой обеспечила хороший местный контроль заболевания и хорошие показатели выживаемости (Seay et al, 1998) [40].

Согласно рекомендациями Первых Международных Консультаций по Раку Простаты нервосберегающая операция имеет строгие показания:

1. Нормальная потенция до операции и сильное желание ее сохранить.
2. Отсутствие пальпируемого узла со стороны сохраняемого сосудисто-нервного пучка.
3. Отсутствие низкодифференцированной опухоли (G3 или Глисон 4-5) в большинстве биопсий.
4. Отсутствие пальпируемой опухоли в области верхушки простаты, отсутствие опухоли в области верхушки простаты при биопсии.

На следующем этапе операции выполняется выделение семенных пузырьков и ампулы семявыносящих протоков.

Сохранение шейки мочевого пузыря и проксимальной части уретры по данным разных авторов способствует уменьшению частоты образования структур везиуретрального анастомоза и может способствовать раннему восстановлению контроля мочеиспускания (Lee et al., 1997) [4]. Этот вид операции имеет свои строгие показания:

1. Отсутствие опухоли в переходной и зоне и основании простаты.
2. Отсутствие предшествующих операций на шейке мочевого пузыря (ТУР простаты).
3. Отсутствие средней доли.
4. ПСА < 10 нг/мл (Lee et al., 1997).

После полной мобилизации семенных пузырьков по задней поверхности мочевого пузыря между ним и простатой появляется визуально определяемая граница. Циркулярная диссекция по этой границе приводит к тому, что между простатой и мочевым пузырем показывается простатическая уретра протяженностью до 1 см. Последняя пересекается и анастомозируется с дистальной уретрой (Lee et al., 1997).

Для создания уретровезикального анастомоза накладываются 4-6 швов, обычно на 12,2,5,6,7 и 10 часах. После наложения части швов в уретру вводится катетер Фолея № 16-20 F и проводится в мочевой пузырь. По завершении наложения всех швов последние поочередно затягиваются по возможности под контролем зрения.

Исторически сложилось, что радикальная простатэктомия сопровождалась тяжелыми операционными (массивная кровопотеря, ранение прямой кишки – 0,6 – 2,9% и мочеточников – 0,2%), ранними (отсроченное кровотечение, тромбоземболия – 0,5%, анастомотические стриктуры – 4%) и поздними (недержание мочи - 5-10%, нарушение потенции) послеоперационными осложнениями [43,44]. После того как Walsh and Donker внедрили технику «анатомического и нервосберегающего хирургического вмешательства» с возможностью сохранения потенции, то радикальная простатэктомия стала более предпочтительным методом лечения локализованных форм рака простаты при небольшом уровне осложнений. С тех пор расширились показания, улучшилась квалификация хирургов, а также до- и послеоперационный уход за больными[4].

Риск развития недержания мочи после радикальной простатэктомии широко варьирует от 5-10%, когда данные получены от хирургов и от 19-31% по данным опросников, заполняемых пациентами [45-49].

Исследования, проведенные Myers et al, показали, что длина мембранозной части уретры составляет 2,1см (1,5 – 2,4см), поэтому максимальное сохранение функциональной длины уретры является наиболее важным фактором в сохранении функции органа [50]. В серии работ, выполненных в Baylor College, выявлено улучшение функционального состояния уретры на фоне уменьшения количества манипуляций, выполняемых на уретре и мышцах сфинктера, благодаря наложению отдельных швов на дорсальные вены, а также с учетом расположения швов анастомоза [51]. У пациентов всех возрастных групп двухстороннее сохранение нервных пучков способствует снижению уровня послеоперационного недержания мочи, однако значительных различий не отмечено при выполнении широкой резекции одного сосудисто-нервного пучка или при ее отсутствии. Медиана времени до восстановления полного контроля над мочеиспусканием составляет 6 недель. Повышение частоты раннего восстановления полного контроля над мочеиспусканием – феномен, который был выявлен у этих больных недавно. Эти данные предоставлены Scardino [52]. При сохранении постоянного недержания мочи после радикальной простатэктомии необходимо искать причину этого осложнения [51]. Возможно, имеется контрактура шейки мочевого пузыря, и именно это мешает восстановлению контроля мочеиспускания. При отсутствии стриктурных изменений анастомоза, необходимо обратить внимание на уродинамическую функцию, так как у некоторых пациентов сохраняется нарушение функции мочевого пузыря и/или сфинктера [53].

При освещении вопросов нарушения потенции следует отметить, что сохранение эректильной функции является очень важным моментом для пациентов и часто влияет на выбор метода лечения.

Известно, что пересечение сосудисто-нервного пучка влияет на послеоперационный уровень эрекции. Хочется отметить вариабельность литературных данных, освещающих этот вопрос. В ранних работах, проведенных в Johns Hopkins University Quinlan et al, отметили, что при пересечении сосудисто-нервного пучка с одной стороны эректильная функция сохраняется у 58% пациентов, а при сохранении обеих пучков – у 82% больных [54]. В недавнем исследовании, проведенном Rabbani et al, где речь шла о факторах, предсказывающих сохранение эректильной функции после радикальной простатэктомии, что только у 21 % пациентов она сохраняется после пересечения нерва с одной стороны [4]. В более поздних исследованиях также отмечается 20% уровень сохранения потенции [55].

В последнее время появились данные о том, что проведение двухсторонней нервосберегающей операции способствует более высокому уровню сохранения половой

функции. Не так давно Walsh et al опубликовали результаты опроса 64 больных. Большинство из них (89%) была выполнена нервосберегающая операция, при периоде наблюдения 12 месяцев у 72% пациентов отмечается сохранение удовлетворительной эректильной функции, однако 33% этих мужчин дополнительно принимают солденафил [48]. Исходя из полученных данных, следует отметить, что иногда восстановление потенции может наблюдаться и через 1 год.

Выявлена прямая зависимость между возрастом и восстановлением эректильной функции. Первоначально этот факт был открыт в 1982 году Walsh and Donker, с тех пор подтверждение этому факту получено практически во всех работах [45,52,56,57]. Ниже мы приводим результаты исследований, выполненных в Johns Hopkins University [58]. Так у пациентов моложе 50 лет практически отсутствуют зависимость уровня потенции от сохранности нервных стволов, в возрасте 50-60 лет отмечается снижение не только уровня потенции, но также имеется прямая зависимость между восстановлением эректильной функции и проведением нервосберегающей операции. У мужчин старше 70 лет при сохранении нервных стволов с двух сторон полная эрекция отмечена только у 22%.

Таким образом, обобщая все вышесказанное можно сделать вывод о том, что при правильном отборе больных радикальная простатэктомия позволяет добиться прекрасных результатов. Так Gibbons et al выявили, что у 82% пациентов опухолево-специфичная выживаемость составляет 15 – 35 лет [59]. Zinke et al отмечают, что 90% и 82% больных имеют опухолево-специфичную продолжительность жизни 10 и 15 лет, соответственно [45]. После проведения радикальной простатэктомии уровень ПСА должен снизиться практически до нуля [57]. Возможность биохимического контроля за опухолью является наилучшим способом наблюдения на сегодняшний день.

При удалении простаты наиболее важным прогностическим фактором является патоморфологическая стадия заболевания. При оценке данных по 1755 пациентам, собранных с 1992 по 2001 годы, выявлено, что следующим по значимости фактором прогноза является показатель Глисона, далее следуют размер опухоли и степень инвазии семенных пузырьков [60].

Hull et al получили результаты, указывающие, что вероятность возникновения рецидива в год увеличивается в 2-4 раза при наличии опухолевых клеток в краях резекции. Не только опухолевые клетки в краях резекции, но также и локализация опухоли влияет значительно на биохимический неблагоприятный исход заболевания. В исследовании, проведенном Babiian et al, попытались измерить протяженность остаточной опухоли в краях резекции и получили следующие результаты [61]. Так при длине опухоли > 3мм прогноз значительно более неблагоприятный, чем при протяженности опухоли в краях резекции <3 мм.

Гормональная терапия рака предстательной железы

Методы андрогенной блокады:

- 1.Билатеральная орхидэктомия
- 2.Эстрогенная терапия
- 3.«Чистые» антиандрогены
- 4.Стероидные антиандрогены
- 5.Агонисты (аналоги) ЛГРГ
- 6.Орхидэктомия + антиандрогены

7. Антиандрогены + эстрогены

8. Агонисты (аналоги) ЛГРГ + антиандрогены

Идеальная терапия рака предстательной железы включает блокаду действия андрогенов на клеточном уровне предстательной железы, что реализуется снижением связывания дигидротестостерона с ядерным рецептором при конкурентном торможении или снижении концентрации цитоплазматического рецептора андрогенов. Орхидэктомия является эффективным методом снижения в крови основного биологического активного андрогена — тестостерона, но не оказывает действия на продукцию адrenaльных андрогенов. Препараты эстрогенного действия подавляют продукцию тестостерона яичками путем торможения секреции гонадотропинов и не действуют на секрецию адrenaльных андрогенов.

В лечении рака предстательной железы в последние годы нашло широкое распространение использование комбинации кастрации (хирургической или медикаментозной) и антиандрогенов. Такая комбинация получила название максимальной андрогенной блокады (МAB).

Компоненты максимальной андрогенной блокады

Антиандрогены.

В связи с недостатками стандартных методов лечения больных раком предстательной железы возникли альтернативные методы эндокринотерапии, которыми являются лечение антиандрогенами. Синтезировано значительное количество стероидных и нестероидных компонентов для получения более активных и специфических гормонов и антигормонов в лечении больных раком предстательной железы. Определение свойств рецепторного связывания этих субстанций *in vitro* с биологическими исследованиями *in vivo* позволило получить высокоэффективные гормональные препараты и добиться определенных достижений при лечении больных раком предстательной железы. Расширилось понимание молекулярных основ андрогенного действия гормонов, что привело к новым положениям в лечении больных раком предстательной железы. Одним из них явилось использование аналогов гонадотропин-рилизинг гормона, которые в фармакологических дозах снижают концентрацию тестостерона в крови до посткастрационных уровней путем десенситизации гипофизарных рецепторов гонадотропин-рилизинг гормона. Наряду с этим гормональная зависимость клеток рака предстательной железы дала основание выработать более эффективный метод лечения, основанный на подавлении биосинтеза андрогенов или предотвращении связывания эндогенных гормонов с их рецепторами в предстательной железе. Препараты, обладающие этими свойствами, объединены в группу антиандрогенов.[12].

Стероидные антиандрогены

Ципротеронацетат (Андрокур). Впервые интерес к антиандрогенам возник в начале 60-х годов этого столетия, когда в лабораториях фирмы «Шеринг» ФРГ, а затем США, была обнаружена антиандрогенная активность ципротеронацетата (Wiechert R., Neumann F., 1965). Данное средство более широко известно под названием андрокур. Эффективность этого препарата подтверждается и в настоящее время. Первое сообщение

об использовании ципротеронацетата (ЦПА) в качестве противоракового средства принадлежит W. Scott, H. Schirmer (1966). В последующем терапевтический эффект андрокора при раке предстательной железы II-IV стадии был подтвержден многочисленными наблюдениями. Препарат оказался одинаково активным при пероральном и внутримышечном введении, поэтому предпочтение отдано первому способу. Хорошие результаты получены как при монотерапии, так и при сочетании с кастрацией. Андрокор назначается в суточной дозе 100-300 мг на протяжении нескольких месяцев и даже лет. Субъективное улучшение выражается в уменьшении болевого синдрома, улучшении оттока мочи, повышении аппетита. Эффективность лечения подтверждается объективными данными: регрессией опухоли и ее метастазов в лимфатических узлах, костях, легких и других органах, либо стабилизацией злокачественного роста, прибавкой массы тела, а также показателями лабораторных исследований: снижением активности кислой фосфатазы и содержания тестостерона в крови. Следует отметить, что эффективность терапии андрокором по большинству показателей в 1.5 раза выше у ранее не лечившихся больных. В некоторых случаях лечение андрокором дает благоприятный результат, несмотря на безуспешность предшествующей эстрогенотерапии. Напротив, встречаются больные, положительно реагирующие на лечение эстрогенами, но устойчивые к антиандрогенам. Неоднородность результатов связана, вероятно, со многими факторами: индивидуальными особенностями всасывания и метаболизма антиандрогена, различной степенью гормональной зависимости опухолевой ткани и т.д.

По итогам всестороннего клинического изучения сделан вывод, что по своей эффективности при раке предстательной железы андрокор не уступает эстрогенам, и по отношению к ним может рассматриваться как альтернативный вариант лечения (Neumann F. et al., 1983).

При исследовании возможностей сочетанного применения андрокора с аналогами ЛГРГ, в частности с золадексом у 525 больных показало, что режим МАБ не имел статистически значимых преимуществ в отношении времени до прогрессирования по сравнению с монотерапией золадексом (Thorpe S.C. et al., 1996). Другое рандомизированное исследование, включающее 368 пациентов, показало отсутствие существенного различия сочетания ЦПА с бусерелином (аналог ЛГРГ) по сравнению с орхидэктомией [111].

К побочным явлениям андрокора относятся кардиоваскулярная токсичность, наблюдаемая у 4-10% (Osborne D.R. et al., 1990); дислипидемия (Gillat D.A. et al., 1993); при длительной терапии андрокором отмечены явления гепатотоксичности, в ряде случаев, приводящие к фатальному исходу, кроме того, он способен вызывать гинекомастию и угнетать либидо [99].

Из других стероидных соединений, обладающих антиандрогенной активностью и успешно применявшихся для лечения рака предстательной железы, необходимо упомянуть хлормадиноацетат, мегестролацетат, спиронолактон. Эти препараты, в особенности мегестролацетат и хлормадиноацетат, действуют в нескольких направлениях. Они угнетают гонадотропную функцию гипофиза, снижают содержание тестостерона в крови и вмешиваются в реализацию биологического действия мужского полового гормона на клеточном уровне, конкурируя с рецепторами андрогенов и уменьшая образование 5 α -дигидротестостерона. Они реже, чем эстрогены, вызывают гинекомастию, но могут оказывать побочное действие. В частности, сердечно-сосудистые осложнения и гепатотоксичность при лечении хлормадиноацетатом встречаются столь же часто, как и при лечении эстрогенами [98].

Определенная настороженность в отношении риска побочных реакций при лечении стероидными антиандрогенами продолжает сохраняться. Даже слабая андрогенная

активность, свойственная ципротеронацетату, ограничивает его возможности как противоракового средства ввиду того, что для стимуляции роста опухоли предстательной железы достаточно минимального андрогенного воздействия [86]. Все это заставило искать альтернативные методы лечения рака предстательной железы и привело к созданию нестероидных антиандрогенов.

Нестероидные антиандрогены. В настоящее время в клинической практике используют нестероидные (флутамид, анандрон, касодекс) и стероидные (мегестролацетат, ципротеронацетат) антиандрогены. Механизмы действия каждого из них значительно отличаются друг от друга и являются, по-видимому, более сложными, чем достижение лишь блокады андрогенного эффекта [102]. В то же время общим свойством антиандрогенов является торможение клеточного метаболизма циркулирующих андрогенов. Антиандрогены блокируют активность ферментов на всем этапе биосинтеза андрогенов тестикулярного и адrenaльного происхождения на клеточном уровне предстательной железы. В организме человека надпочечники являются важным источником андрогенов с более слабой биологической активностью по отношению к тестикулярным андрогенам [98]. Авторы в своих публикациях отмечают, что в то же время андрогены превращаются в тестостерон и дигидротестостерон в клетках предстательной железы и таким образом реактивируют опухолевой рост. Орхидэктомия не подавляет секрецию адrenaльных антиандрогенов. В связи с этим для достижения тотальной андрогенной блокады целесообразно сочетать орхидэктомию с введением антиандрогенов. Нестероидные антиандрогены имеют преимущества перед стероидными в избирательности связывания с рецепторами андрогенов в ткани предстательной железы, тогда как стероидные антиандрогены связываются в значительной степени с другими гормональными рецепторами (прогестин, глюко- и минералокортикоидные). Нестероидные антиандрогены лишены гормональной или антигормональной активности и могут рассматриваться как «чистые» антиандрогены. Основными требованиями к «чистым» антиандрогенам являются: высокая антиандрогенная активность, отсутствие свойств андрогенов, отсутствие способности образования связи с неандрогенными рецепторными протеинами в простатической клетке [89].

Флутамид (Флуцином)

Одним из первых нестероидных антиандрогенов, внедренных в клиническую практику, для лечения распространенного рака предстательной железы стал флутамид синтезированный фирмой «Шеринг-Плау» США (синонимы — эулексин, эуфлекс, флуцином). Препарат лишен свойств андрогенов, эстрогенов, антиэстрогенов, прогестинов и адrenaлкортиальной активности. Антиандрогенный эффект проявляется в ткани предстательной железы при его превращении в гидроксиметаболит, который тормозит поглощение тестостерона или дигидротестостерона с ядерным рецептором. В результате этого процесса устраняется биологический эффект андрогенов на уровне опухолевой клетки. В связи с торможением механизма обратной связи в системе яички-аденогипофиз при лечении флутамидом отмечается повышение в крови уровней тестостерона. Это объясняет сохранение половой функции и полового влечения при лечении этим препаратом. Побочное действие флутамида выражено значительно меньше, чем у препаратов эстрогенного действия, и проявляется гинекомастией, болезненностью молочных желез, в редких случаях наблюдаются нарушения функции печени, тошнота, рвота. Флутамид применялся также для выявления роли андрогенов в тромбообразовании. Флутамид препятствовал усилению агрегации тромбоцитов под влиянием андрогенов

у морских свинок. Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями, которые не выявили сосудистых осложнений у больных при раке предстательной железы, принимавших флутамид в течение продолжительного времени. Разовая доза флутамида при лечении больных раком предстательной железы 250 мг, суточная 750 мг. Neri R., 1987, при изучении зависимости эффекта лечения от различных доз препарата в интервале от 750 мг до 1500 мг, существенной разницы не выявил.

Лучевая терапия

Лучевая терапия в последние десятилетия благодаря развитию и совершенствованию радиотерапевтической техники с мегавольтным излучением, прочно зарекомендовала себя и является в настоящее время одним из ведущих консервативных методов лечения рака предстательной железы во всех стадиях опухолевого процесса. Это объясняется рядом ее преимуществ перед другими методами терапии:

-в начальной стадии заболевания лучевая терапия конкурирует с радикальной простатэктомией и служит методом выбора, особенно у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями или отказе больного от операции; кроме того, отдаленные результаты обоих методов приблизительно одинаковы, однако после лучевого лечения отсутствуют тяжелые хирургические осложнения (послеоперационная летальность, импотенция, недержание мочи и т. п.), следовательно, больному обеспечивается лучшее «качество жизни»;

-облучение является более эффективным методом лечения, чем гормонотерапия и тем более химиотерапия, которая имеет при РПЖ вспомогательное значение; в то же время, в отличие от гормонотерапии, облучение не оказывает отрицательного влияния на сердечно-сосудистую, свертывающую систему крови, другие системы и органы, изменения которых под воздействием гормонотерапии гораздо более выражены, а иногда приводят к летальному исходу;

-особенно целесообразно применение лучевой терапии при гормонорезистентных формах РПЖ, поскольку она остается практически единственным методом лечения, в то время, как известно, первичная гормонорезистентность наблюдается у 20—30% больных, а вторичная — развивается в процессе гормонотерапии в течение 2—3 ближайших лет [21];

-для РПЖ характерна первичная неоднородность морфологического состава; фенотипически опухолевые клетки в предстательной железе состоят из нескольких типов: гормонозависимые, гормоночувствительные и гормонорезистентные; лучевая терапия воздействует на все клоны опухолевых клеток;

-несомненным преимуществом дистанционного облучения является возможность локального воздействия не только на первичную опухоль, но и на зоны регионарного и отдаленного метастазирования.

Лучевая терапия рака предстательной железы имеет глубокую историю. Первые попытки контактного облучения опухоли простаты препаратами радия были предприняты в период с 1910 по 1920 гг., однако несовершенство технологии облучения, отсутствие клинического опыта и радиобиологической базы такого рода терапии привело к неудовлетворительным результатам и дезориентирующим выводам о нечувствительности РПЖ к облучению. Некоторое оживление интереса к лучевой

терапии наметилось в 1930—1940 гг. в связи с появлением новой рентгенотерапевтической техники, позволяющей проводить наружное облучение. Однако всякие попытки подхода к радиотерапии РПЖ были вскоре оставлены в результате открытия гормонозависимости рака простаты [111]. Интерес к лучевой терапией вновь возник после появления в ядерной физике мощной ускорительной и реакторной техники, позволяющей получать искусственные радиоактивные изотопы, а также, когда в онкологическую практику стали внедряться дистанционная гамма-терапия и тормозное излучение высоких энергий. Важное значение имели полученные данные о принципиальной возможности местного излечения РПЖ с помощью лучевой терапии, опубликованные в 70-х годах, когда был развеян миф о радиорезистентности рака простаты.

Положительная динамика пятилетней выживаемости больных РПЖ с 10% в 30-х годах до 70% в 80-х годах [24] при выраженном снижении частоты лучевых осложнений несомненно связана с совершенствованием технических возможностей лучевой терапии, заменой рентгенотерапии на мегавольтное излучение гамма-терапевтических аппаратов и линейных ускорителей, разработкой новых методик облучения. Появление мегавольтных источников ионизирующего излучения дало возможность существенно повысить суммарную очаговую дозу и снизить риск развития лучевых повреждений. Создание аппаратов для контактного облучения по типу *afterloading* позволило добиться локального излечения опухоли без хирургического вмешательства. Компьютерное обеспечение всех этапов предлучевой подготовки и проведения облучения позволяет оптимизировать план лечения и его реализацию и достигнуть требуемой точности соответствия заданных и фактических дозных распределений в геле пациента. Благодаря достигнутым успехам сформировалось отдельное перспективное направление — конформная (*conformal*) лучевая терапия. Внедрение в клиническую мировую практику дистанционного конформного облучения явилось значительным шагом вперед, однако в нашей стране его распространение тормозится из-за недостаточного финансирования здравоохранения.

Важно подчеркнуть, что необходимым условием для назначения лучевой терапии больному РПЖ является гистологическая верификация диагноза.

К показаниям к самостоятельной радикальной лучевой терапии РПЖ относят:

- стадии опухолевого процесса T1 —3;
- отказ от операции или противопоказания к хирургическому лечению;
- рецидив РПЖ после операции, гормоно- или химиотерапии;
- первичная или вторичная (приобретенная во время гормонотерапии)

Показаниями к паллиативной и симптоматической лучевой терапии служат:

- стадия T4 местного распространения;
- одиночные и множественные отдаленные метастазы;
- выраженный болевой синдром при отдаленных метастазах.

Следовательно, лучевая терапия в том или ином виде показана практически всем больным РПЖ вне зависимости от стадии опухолевого процесса. Поэтому отбор больных для облучения зависит в основном от противопоказаний, которые выявляются в процессе обследования больного.

Противопоказания к лучевой терапии

Абсолютные:

- общее тяжелое состояние больного с резко выраженной кахексией;
- обширный опухолевый процесс с явным прорастанием в соседние органы с угрозой свищеобразования или распадом;
- острая или выраженная хроническая почечная недостаточность;
- сдавление обоих мочеточников с выраженным нарушением функции почек;
- недержание мочи;
- выраженная анемия или лейкоцитопения;
- воспалительные заболевания органов таза;
- «острые» состояния (острый пиелонефрит, высокая септическая лихорадка, уросепсис, инфаркт и т. д.).

Относительные:

- микроцистит (емкость мочевого пузыря менее 100 мл);
- хронические задержки с большим объемом остаточной мочи;
- сдавление одного из мочеточников с обструкцией почки;
- суправезикальное отведение мочи (при нефункционирующем мочевом пузыре необходимо его ежедневное промывание и инсталляции препаратов для профилактики лучевых повреждений).

Эффективность лучевой терапии больных РПЖ во многом зависит от аппаратного оснащения, качества планирования и точности реализации плана облучения. Аппаратурная оснащенность большинства российских онкологических учреждений далека от совершенства. Для адекватного планирования и проведения облучения необходимо иметь симулятор, планирующую компьютерную станцию, желательно на базе компьютерного томографа, современную радиотерапевтическую аппаратуру (линейные ускорители, гамма-терапевтические установки, аппараты для брахи-терапии)[9].

Предлучевая подготовка

Основным принципом лучевой терапии злокачественных опухолей является подведение дозы излучения строго на опухоль и «зоны интереса», в то время как окружающие нормальные, так называемые «критические» органы, должны получить минимальную или, во всяком случае, дозу, не превышающую толерантных возможностей органов, т. е. не вызывающих необратимых изменений их структуры и функции. Основные условия реализации этого принципа закладываются на этапепредлучевой подготовки, которая должна проводиться строго «в положении лечения пациента», также как и контрастированных во время лечения органов. Для оптимизации лучевой терапии должны

использоваться специализированные компьютерные программы и специальные формирующие устройства. Дозиметрическое планирование (желательно трехмерное объемное) наиболее рационально осуществлять на планирующей станции на базе компьютерно-томографического изображения пациента с учетом гетерогенности тканей и кривизны поверхности облучаемого участка тела.

Дистанционная лучевая терапия

Дистанционная лучевая терапия может использоваться как самостоятельный метод и в плане комплексного лечения (по показаниям послеоперационное облучение, в комбинации с гормонотерапией). Источник ионизирующего излучения, статистический или подвижный режим облучения, количество и размеры полей, разовая очаговая доза (РОД) и суммарная очаговая доза (СОД) выбираются в зависимости от стадии распространения процесса, а также от цели облучения (радикальная, паллиативная, симптоматическая, адьювантно-послеоперационная). Условия облучения должны выбираться таким образом, чтобы зоны интереса входили в объем облучения и охватывались 80—90% изодозой.

Больной облучается в положении на спине с наполненным мочевым пузырем. Так называемое «тугое» наполнение мочевого пузыря во время предлучевой подготовки и лечения позволяет в определенной степени снизить дозу облучения на стенки мочевого пузыря, что особенно эффективно при использовании локального облучения. С целью снижения дозы на критические» боковые и заднюю стенки прямой кишки Т. В. Свиридовой и соавт. (1981) предложено использовать специальный резиновый зонд с баллоном, который во время предлучевой подготовки заполняется дозированным количеством воздуха, а во время лечения водой [9].

Можно выделить следующие варианты *дистанционной* лучевой терапии в зависимости от стадии рака предстательной железы.

При точно установленной ранней (локальной) стадии заболевания T1—2 N0M0 возможно облучение только первичной опухоли (*локальная лучевая терапия*). В объем облучения включается предстательная железа с перипростатической клетчаткой, семенные пузырьки, шейка мочевого пузыря, передняя стенка прямой кишки.

Методики облучения зависят от аппаратного оснащения. Наиболее рационально локальное лучевое воздействие проводить в подвижном режиме на линейном ускорителе в режиме тормозного излучения или гамма-терапевтическом аппарате. Чаще используется однозонная подвижная дистанционная лучевая терапия с углом качания спереди $\pm 90^\circ$ — $\pm 120^\circ$. Размер поля на оси качания в зависимости от параметров опухоли колеблется от 6 x 8 см до 9 x 11 см. Возможно также в некоторых случаях использование двухзонной ротации, если дозиметрическое распределение при однозонной ротации не вполне адекватно.

В статическом режиме предпочтительнее использовать четырехпольные методики облучения [9]:

1. Всемирная организация здравоохранения в своем практическом руководстве «Лучевая терапия в лечении рака» (2000 г.) рекомендует так называемую «*box*» методику. Два

противолежащих переднезадних и два боковых поля под углом 90° к сагиттальной плоскости размером 8-10 x 8-10 см.

Границы полей облучения:

- верхняя и боковые границы на 2 см выше и соответственно латеральнее предстательной железы;
- нижняя граница — нижний край седалищных бугров;
- передняя граница — между передней и средней третями лонной кости;
- задняя граница — середина прямой кишки.

2. Два передних пахово-подвздошных поля и два задних крестцово-ягодичных под углом $45-50^\circ$ к сагиттальной плоскости [19]. Размеры и границы полей выбираются с учетом объема облучения при локальной терапии.

Используется обычно фракционирование: в РОД 2 Гр ежедневно, 5 фракций в неделю, СОД доводится до 64—66 Гр.

В случае более распространенной стадии процесса T1-2Nx-1M0, T3-4N0-1M0, в том числе и при риске поражения регионарных лимфатических узлов, которые следует учитывать, необходимо проводить так называемую локорегионарную терапию. Анализ неудач лечения позволяет предположить, что одной из их причин являются дефекты планирования лучевой терапии, связанные с гиподиагностикой и недооценкой прогностической роли лимфогенного метастазирования. Частота регионарного метастазирования определяется не столько размером первичной опухоли, сколько степенью ее дифференцировки. При высокодифференцированных опухолях она минимальна; при низко- и недифференцированных формах лимфогенного метастазирования достигает 85% [9]. Эти данные лежат в основе определения показаний к включению в объем, лучевого воздействия зон регионарного метастазирования. Объем облучения при этом увеличивается за счет захвата регионарных лимфатических узлов, к которым относятся узлы малого таза, расположенные ниже бифуркации общих подвздошных артерий.

Используются аналогичные методики облучения. *На I этапе* проводится дистанционная мегавольтная лучевая терапия в статическом режиме. При возможности облучения высокоэнергетическим тормозным излучением линейных ускорителей (желательно с граничной энергией более 15 МэВ) можно использовать двухпольный вариант через два противоположных поля (переднее и заднее), размерами 14—16 x 15—19 см с границами: *верхняя* — L5—Si (допускается S1-S2 у ослабленных больных), *нижняя* — нижний край седалищных бугров, *боковые* — на 1—1,5 см снаружи от тазового кольца. Рекомендуемая СОД на таз (локорегионарно) обычным фракционированием (РОД 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю) 44—46 Гр. При N1 СОД по возможности доводится до 50 Гр и при высоком ПСА проводится на фоне гормонотерапии.

На II этапе осуществляется локальное облучение простаты по вышеописанным методикам в РОД 2—3 Гр ежедневно до СОД эквивалентной 66—70 Гр традиционного фракционирования. По нашим данным локальное подвижное облучение в РОД 3 Гр ежедневно переносится пациентами удовлетворительно и целесообразно с точки зрения интенсификации лучевой терапии и экономических расчетов. Ускоренный курс радиотерапии предпочтителен, так как при этом увеличивается гибель злокачественных клеток.

Системная лучевая терапия на костные метастазы

Следует отметить, что СТО у больных РПЖ с диссеминацией в кости скорее всего будет постепенно отгеснено более щадящим *системным радионуклидным лучевым воздействием* на костные метастазы. Как альтернативная терапия, этот метод имеет ряд важных преимуществ. Это «адресное» поступление препарата с избирательным накоплением во всех вовлеченных в метастатический процесс участках костной ткани, что ограничивает облучение здоровых тканей с увеличением их толерантности и одновременным усилением лечебного эффекта. Из всех радионуклидов, использующихся в настоящее время, наиболее приемлемые характеристики и биокинетику имеет 89-стронций (89-Sr), который является чистым бета-излучателем с периодом полураспада 50,6 дня и средней энергией бета-частиц 1,46 МэВ. Химически схожий с кальцием, стронций имитирует его обмен внедряясь в минеральную матрицу кости. Преимущественное накопление препарата идет в метастатических очагах, где происходят активные остеобластные процессы. Поскольку 89-Sr является чистым бета-эмиттером, пациенты не представляют радиационной опасности для родственников. Однако в связи с выведением препарата через почки, в течение 10—14 дней после его назначения, требуется соблюдать некоторые меры предосторожности во время мочеиспускания, особенно у пациентов с недержанием мочи.

С 1996 года в ЦНИРРИ изучалась эффективность применения 89-Sr в качестве самостоятельной системной и адъювантной ЛТ в сочетании с дистанционным локальным облучением метастатических очагов и хи-миогормональным лечением [9]. Более 150 пациентов в основном с гормонорефрактерной формой РПЖ с множественными метастазами в кости и выраженным болевым синдромом получали инъекцию 89-Sr (производства Amershan Int., УК и Медради-опрепарат, Москва) в дозе 150 МБк (4,0 mCi) в амбулаторных условиях. Все больные отмечали уменьшение болевого синдрома уже через 2—3 нед после инъекции, при этом снижалась потребность в анальгетиках вплоть до их полной отмены. Замедлилось прогрессирование заболевания, что подтверждалось регрессом уже имеющихся и отсутствием появления новых очагов на остеосцинтиграммах, снижением показателей опухолевых маркеров (ПСА, фосфатазы), улучшением качества жизни пациентов.

Методика проведения сочетанной лучевой терапии

Внутриканальная лучевая терапия, или брахитерапия – наиболее молодой из трех основных методов радикального лечения РПЖ. Название этой методики происходит от греческого слова "brachios", т.е. короткий, и подразумевает лучевое терапевтическое воздействие на опухоль на коротком расстоянии, локально. Это обеспечивает значительное преимущество с точки зрения уменьшения степени лучевого воздействия на прилегающие критические структуры, такие как прямая кишка, мочевой пузырь и сосудисто-нервные пучки.

Трансперинеальная имплантация закрытых источников I-125 в настоящее время наиболее распространенная разновидность брахитерапии. Как правило, введение радиоактивных источников в предстательную железу осуществляют под УЗ-контролем (рис.1 а и в).

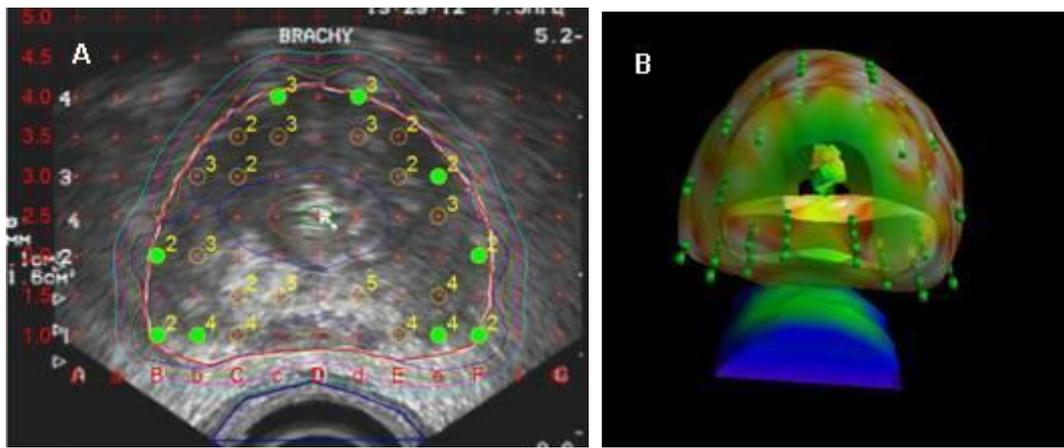


Рис.1 Планирование (а) и положение источников (в) при проведении брахитерапии.

При проведении брахитерапии объем тканей, подвергающихся облучению, включает в себя предстательную железу с капсулой, семенные пузырьки плюс 2-3 мм. здоровых тканей. Минимальная периферическая доза при сочетанной лучевой терапии составляет 110 Гр. Период полураспада I-125 – 60 дней, соответственно в течение первых 2-х месяцев предстательная железа подвергается облучению в дозе 50-60 Гр. Оставшиеся 50-60 Гр. простата получает в сроки до 1 года. В настоящее время для имплантации используют источники (рис. 2), связанные между собой посредством полимерной нити, что практически исключает вероятность их миграции [72].

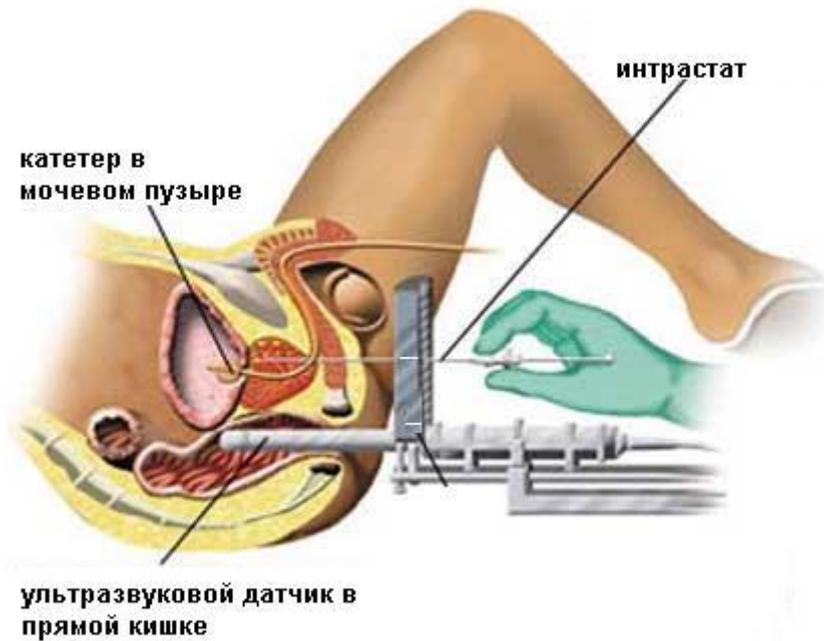


Рис. 2 Схема методики имплантации зерен в предстательную железу.

Несмотря на небольшой период наблюдения и отсутствие отдаленных результатов, метод сочетанной лучевой терапии уже по первым результатам показал свое преимущество относительно малого количества осложнений в сравнении с традиционной лучевой терапией. При этом доза внутритканевой терапии, используемой в качестве «буста» составляет 110 Гр, что позволяет надеяться на высокие результаты безрецидивной и общей выживаемости. По окончании операции выполняется рентгенография малого таза с целью послеоперационного контроля расположения зерен (Рис. 3).



Рис.3 Рентгенография малого таза с целью послеоперационного контроля расположения зерен.

В Сиэтле имеется опыт лечения 441 больного, из которых 344 пациента пролечены ^{125}I , а 97 - ^{103}Pd [90]. Оценка эффекта произведена у 385 больных, при медиане наблюдения 66 месяцев. Пятилетняя выживаемость без признаков биохимического рецидива составила 80,3% и 71,2%, соответственно. Полученные результаты сравнимы с таковыми при проведении других методов терапии.

Радиологи указывают на наличие прямой зависимости между дозой облучения и уровнем локального контроля за заболеванием. Опыт Hanks et al. [74] указывает на то, что 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 31% при СОД $<70\text{Гр}$ и 81% при СОД $>72\text{Гр}$ для пациентов уровень ПСА у которых колебался в промежутке от 10 до 20 нг/мл. В нескольких исследованиях, проведенных MRC, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), NRI или FNCLCC во Франции были получены данные наблюдения 2000 пациентов, где изучались вопросы дозы облучения и использования современных технологий ЛТ.

Большой проблемой является риск развития поздней токсичности, которая может оказать отрицательное влияние на качество жизни больных. Риск развития поздних токсических реакций зависит не только от дозы и объема облучения, но также и от используемой техники лучевой терапии [75].

В течение последних лет технология ЛТ претерпела заметные изменения: конвенциональные методы облучения были вытеснены конформными 3D методами, наиболее полно реализующимися сегодня в виде различных вариантов облучения с модулируемой интенсивностью (IMRT). Такая техническая эволюция позволила повысить уровень локальной дозы до 74-80 Гр, целью этого перехода было увеличить уровень локального контроля за заболеванием и снижение риска развития ранних и поздних осложнений.

Имеются большие разногласия относительно оптимальных методов лечения локализованных форм рака простаты, здесь следует учитывать влияние факторов прогноза на исход заболевания, и в связи с этим, на выбор лечебной тактики. На текущий момент радикальное лечение рекомендовано проводить пациентам с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет, а также больным с ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 5 лет и опухолью низкой степени дифференцировки. При местно-распространенном раке простаты, в случае наличия неблагоприятного или промежуточного прогноза заболевания, рекомендуется на фоне облучения проведение

гормональной терапии, продолжительностью не менее трех лет. В случае наличия благоприятного прогноза – продолжительность гормонотерапии может быть сокращена до 6 месяцев. Если было принято решение наблюдать за больным, то рекомендуется осуществлять активный мониторинг. При наличии потенциально быстрого роста опухоли следует начать лечение больного.

Методы радикального лечения рака предстательной железы, находящиеся в стадии изучения отдаленных результатов

Высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция простаты (HIFU)

Высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция простаты (HIFU) – один из малоинвазивных методов лечения рака предстательной железы. HIFU-терапия показана больным локализованным раком простаты стадии T1-T2, которым не может быть проведена радикальная простатэктомия (по возрасту, соматическому статусу) или в случае отказа больного от оперативного вмешательства по тем или иным причинам. Методика также может использоваться у больных с местным рецидивом после наружной лучевой терапии и радикальной простатэктомии. Операция выполняется в положении на правом боку под спинальной анестезией на специально оборудованном столе фирмы EDAP. Через прямую кишку устанавливается датчик, излучающий высокоинтенсивные, конвергирующие (сходящиеся) ультразвуковые волны.

В определенной точке, где происходит фокусирование лучей повышается температура (от 85 до 100 гр.С), разрушающая клетки и возникает эффект кавитации. Зона разрушения при каждом воздействии - 24 мм по высоте и менее 2 мм в диаметре. Повторяя импульсы и одновременно перемещая датчик, специалист последовательно разрушает всю ткань предстательной железы с опухолью (для этого требуется примерно 400 – 600 импульсов). Процедура занимает около 2-3 часов (Рис 4).



Рис. 4. Схема воздействия ультразвуковых лучей на ткань предстательной железы.

Непосредственно после воздействия агрессивных ультразвуковых лучей развивается отек ткани предстательной железы за счет некроза, что требует постоянного дренирования мочевого пузыря на период в среднем 7 дней.

Почти всем больным перед сеансом HIFU терапии выполняется трансуретральная резекция простаты. Трансуретральная резекция (ТУР) простаты перед сеансом HIFU уменьшает объем предстательной железы, что делает последующую HIFU терапию более радикальной. Сразу после HIFU происходит пик нарастания ПСА, а затем в течение 3 месяцев уменьшение его до 0,1 нг/мл. Исследования по изучению воздействия

сфокусированных ультразвуковых волн были начаты в 1989 году во Франции, в Лионе. В течение 10 лет метод проходил клинические испытания и получил европейский сертификат. В Европе этим методом пролечено уже более 9000 больных раком простаты. HIFU используется не только в европейских странах (Франция, Германия, Италия и др.), но и в Канаде, Южной Корее. В настоящее время проходят испытания в США. В России, в клинике урологии им. Р.М.Фронштейна ММА им. И.М.Сеченова высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция простаты на аппарате «Аблатерм» фирмы «EDAP» применяется с 2003г.

Фотодинамическая терапия рака предстательной железы

Еще в начале двадцатого столетия было обнаружено, что раковая клетка обладает одним чрезвычайно интересным свойством - она может селективно накапливать и некоторое время удерживать окрашенные вещества, как находящиеся в организме (эндогенные порфирины), так и вводимые в него извне (экзогенные порфирины). Возникла идея воздействовать на этот участок светом с длиной волны, возбуждающей лишь данные соединения, причем общая энергия света должна быть невысокой, чтобы не происходило поражения находящихся рядом здоровых клеток. Эта идея была реализована в 1978 году американским профессором Т. Догерти, который сообщил об успешном лечении первых 25 пациентов. В дальнейшем метод фотодинамической терапии рака (ФДТ) получил развитие в Англии, Франции, ФРГ, Италии, Японии, Китае, ряде других стран, а с 1992 года и в России.

При ФДТ необходимо сочетание химиотерапевтических и физических методов воздействия. Отдельно взятые сенсibilизатор и низкоэнергетическое лазерное облучение практически не оказывают должного влияния.

На практике метод включает четыре этапа . На первом этапе пациенту вводят раствор сенсibilизатора. Второй этап продолжительностью от нескольких часов до трех суток необходим для накопления сенсibilизатора в опухоли (рис.5). При этом в зависимости от химической природы вещества и типа опухоли устанавливается определенное соотношение концентрации сенсibilизатора в опухоли и окружающей нормальной ткани. Для используемых сегодня препаратов это отношение колеблется от 3 до 10.

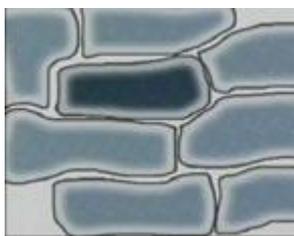


Рис. 5. Накопления сенсibilизатора в клетках опухоли.

На третьем этапе пораженный участок облучают светом определенной длины волны. В качестве источника света обычно используется лазер и система световодов, которая позволяет доставлять свет к месту локализации опухоли. В участках опухоли, содержащих сенсibilизатор, развиваются высокотоксичные фотохимические превращения, которые приводят к гибели раковых клеток (рис.6).

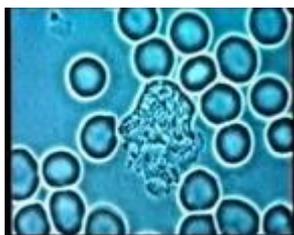


Рис. 6. В участках опухоли, содержащих сенсibilизатор, развиваются высокотоксичные фотохимические превращения, которые приводят к гибели раковых клеток.

При этом соседние нормальные клетки сохраняются. Четвертый этап продолжительностью от 2 до 4 недель приводит к разрушению злокачественной опухоли и к частичному или полному восстановлению пораженных участков.

Таким образом, несмотря на большое число методов лечения местнораспространенного рака предстательной железы, выбор наиболее рациональной лечебной тактики, основывающейся на оценке отдельных факторов прогноза и их комбинаций представляет значительные трудности.

Список литературы

1. Асломазов Э.Г., Демидко Ю.Л. Пиелонефрит при консервативном лечении рака предстательной железы.// Пленум правления всероссийского общества урологов. — М. — 1999 г.—с. 130.
2. Борщ В.Ю., Варенпов Г.И., Захматов Ю.М. и соавт. Трансуретральная резекция при раке предстательной железы // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.-М.-1999.-С.212-214.
3. Бухаркин Б.В., Подрегульский К.Э. Рак предстательной железы//Клин. онкол. - 1999. - т.1, - №1. - С. 10-13.
4. Вайнберг З.С. Неотложная урология.- М.1997.
5. Варенцов Г.И., Захматов Ю.М., Корнев А.И. и соавт. Лечебная тактика при первично-множественном синхронном раке предстательной железы и мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста // Материалы Пленума Правления российского общества урологов.- М.- 1999.- С.215-217.
6. Голдобенко Г.В. Лучевая терапия больных раком простаты.
7. Горбачев А.Г. Врачебно-трудовая экспертиза при урологических болезнях.- М., 1986.
8. Гориловский Л.М., Доброхотов М. А. Рак предстательной железы и трансуретральная резекция простаты // Материалы Пленума Правления российского общества урологов,- М.-1999.- С.219-220.
9. Гранов А.М., Винокуров В.Л.// Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии, - Москва, 2002г. 178-250.
10. Дадашев Э.О., Фурашов Д.В., Селюжицкий И.В./ Зоновая продукция ПСА и оценка ее роли в диагностике локализованного рака предстательной железы // Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ "Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний". - М. - 1999. - С.70-71.
11. Доброхотов М.А. Место трансуретральной резекции в диагностике и комплексном лечении рака предстательной железы у больных пожилого и старческого возраста. Дисс. канд. мед. наук, М. – 2007.

12. Заридзе Д.Г. Эпидемиология рака простаты // В материалах Европейской гистомы онкологов. Рак простаты. – Москва, 1997.
13. Золотарев И.И., Цомык В.Г., Лейзеруков Е.М. Пиелонефрит как осложнение гормональной терапии рака предстательной железы.
14. Зубко В.И. Уродинамика верхних мочевых путей и функциональное состояние почек при склерозе предстательной железы // Автореф.... канд. мед. наук,- Киев, 1983.
15. Карпенко В. С. Гидронефроз// Материалы 2 Всесоюзного съезда урологов. - Киев: Здоровье, 1978.
16. Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы // изд-во РАМН. – 2002.
17. Лейзеруков Е.М. Эстрогенотерапия как причина пиелонефрита в эксперименте и клинике//Экспер. Хир. ианест.-1976.-№4.-С.47-50.
18. Лопаткин Н.А. Руководство по урологии.- М., 1998.
19. Лоран О.Б. Простат специфический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы // Руководство для врачей. – Медпресс. – 1999. – 143с.
20. Максимов В.В., Камалов А.А., Карпов В.К. и др. Дифференциально-диагностическое значение простатического специфического антигена при гиперплазии предстательной железы. // Урол. И нефрол. – 2001.-№2.-С37-40
21. Маринбах Б.Б. Рак предстательной железы.- М., 1980.
22. Матвеев Б.П., Бухаркин Б.В., Матвеев В.Б. Рак предстательной железы.- М.-1999.- 153с.
23. Матвеев Б.П. Клиническая онкоурология / М. 2003. – С.435-601.
24. Петров С.Б., Велиев., Елоев Е.А. // Сб. тез. Докл. Пленума правления Российского общества урологов. – Омск, 1999.-С. 123.
25. Пушкарь Д.Ю. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы // Медпресс-информ. – 2003. Аксель Е.М., Матвеев Б.П. 1999.
26. Пытель Ю.А, Цомык В.Г., Лейзеруков Е.М. Изменения в почках и верхних мочевых путях у больных раком простаты//Пробл. урод. И нефр.ч.2,-1975.-С.80-82.
27. Самсонов В.А. Осложнения и причины летальных исходов при раке предстательной железы // Вопросы онкологии -1985.- том XXX1.-№2.- с.63-67.
28. Acerman R, Adolfsson J, et al. Treatment of localized disease: Treatment of clinically localized prostate cancer. (T1/T2). //First International Consultation on Prostate Cancer. Monaco 1996.
29. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al. The impact of co-morbidity on life expectancy among men with localized prostate cancer. //J Urol 1998;156:127-32.
30. Asbell SO, Kral JM, Pileplch MV, et al. Elective irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06.// Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:1307-16.
31. Aus G. Mortality and morbidity after non-curative treatment with aspects on diagnosis and treatment. //Scand J Urology Nephrol Suppl, 1994;167:1-41.
32. Babaian RJ, Fritsche HA, Evans RB. Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application.// J Clin Lab Anal 1990;4:135-7.
33. Babaian RJ, Troncoso P, Bhadkamar VA, et al. Analysis of clinicopathologic factors predicting outcome after radical prostatectomy. //Cancer 2001;91:1414-22.
34. Bagshaw MA, Kaplan HS, Sagerman RH. Linear accelerator supervoltage radiotherapy VII carcinoma of the prostate.// Radiology 85 1965:121-129.
35. Benson MC, Whang IS, Olsson SA, et al. The uses of prostate-specific antigen density to enhance the predictive value of inter mediate levels of serum prostate specific antigens. //J Urol 1992;147:817-21.
36. Blackwell KL, Bostwick DG, Myers RP, et al. Combining prostate specific antigen with cancer and gland volume to predict more reliably pathological stage: the influence of prostate specific antigen cancer density.// J Urol 1994;151:1565-70.

37. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh PJ, et al. Acute and late toxicity of postoperative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22911. In: 44th Annual ASTRO Meeting, New Orleans, 6-10 October 2002. //Int J Rad Oncol Phys 2002;54(Suppl 2):S62 [abstract 103].
38. Bolla M. Three dimensional conformal radiotherapy alone vs. three dimensional conformal radiotherapy plus adjuvant hormonal therapy in localized T1b-c, T2a, N0, M0 prostatic carcinoma. A phase III randomized study. //Brussels: EORTC Data Canter; 1999.
39. Bolla M. Treatment of localized or locally advanced prostate cancer: The clinical use of radiotherapy.// EAU Update Series 1 2003:23-31.
40. Brawer MK, Chetner MP, et al. Screening for prostate carcinoma: with prostate-specific antigen.//J. Urol. 1992; 147:841.
41. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease.// J Am Med Assoc 1992;267:2215-20.
42. Catalona WG, Carvalhal GF, Mager DG, et al. Potence, continence and complications rate in 1870 consecutive radical retopubic prostatectomies.// J Urol 1999;162:433-8.
43. Catalona WJ, Smith DS, et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as screening test foe prostate cancer.// N Engl J Med 1991;324:1156.
44. Dearnaley DP. Combined modality treatment with radiotherapy and hormonal treatment in localized prostate cancer.// In "New Perspectives in prostate cancer", Asis Medical Media 2000;16:169-180.
45. Dilloglugil O, Leibman BD, Kattan MW, et al. Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.//Urology 1997;50:93-99.
46. Djavan B, Remzi M, et al. Diagnosis of prostate cancer: The Clinical use of transrectal ultrasound and biopsy.// EAU Update Series 1; 2003:9-15.
47. Djavan B, Ziotta AR, Ekane S, et al. Is one set of sextant biopsies enough to rule out prostate cancer? Influence of transition and total prostate volumes on prostate cancer yield. //Eur Urol 2000;38:218-24.
48. Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factor for urinary incontinence after radical prostatectomy.// J Urol 1996;156: 1707-13.
49. Feneley MR, Partin AW. Indicators of pathological stage of prostate cancer and their use in clinical practice. //Urol Clin North Am 2001;28:443-58.
50. Fleshner NE, O'Sullivan M, Fair WR. Prevalence and predictor of a positive repeat transrectal ultrasound guided needle biopsy of the prostate.// J Urol 1997;158:505-9.
51. Flocks RH. Carcinoma of the prostate. //J Urol 1969;101:741-749.
52. Fowler Jr JE, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. Patient reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The national Medicare experience: 1988-1990 (update 1993).// Urology 1993;42:622-9.
53. Ghavamian R, Bergstrath EJ, Blute ML. et al. Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orhiectomy alone for pTxN+ prostate cancer matched comparison.//J Urol 1999;161:1223-7.
54. Gibbons RP, Cole BC, Richardson J. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy: results and complications. //J Urol 1986;135:65-68.
55. Gibbons RP, Correa Jr RJ, Branner GE, et al. Total prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long term results. //J Urol 1989;141:564-6.
56. Guillonneau B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience.// J Urol 2000;163:418-22.
57. Hammerer P, Huland H. Urodynamic evaluation of changes in injury control after radical retropubic prostatectomy. //J Urol 1996;157:233-6.

58. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions. //Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:501-10.
59. Hanks GE. External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer.// Patterns of care studies in the United States. Natl Cancer Inst Monogr 1998;7:75-84.
60. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, et al. Random systemic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of prostate.// J Urol 1989;142:71.
61. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive cases. //J Urol 2000;167:528-34.
62. Kalish J, Cooner WH, Graham Jr SD. Serum PSA adjusted for volume of transition zone (PSAT) is more accurate than PSA adjusted for total gland volume (PSAD) in detecting adenocarcinoma of prostate.// Urology 1994;43:601-6.
63. Kattan MW, Eastham JA, Stapelton AM, et al. A preoperative nomogram of disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. //J Natl Cancer Inst 1998;90:766-71.
64. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, et al. Staging T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failure after radical prostatectomy.// Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1043-52.
65. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy.// J Urol 1989;141:873-9.
66. Lawton CA, Winter K, Bycharth R, et al. Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31).// Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:931-9.
67. Lee CT, Richie JP, Oesterling JE. Bilateral pelvic lymphadenectomy and anatomical radical retropubic prostatectomy. In Oesterling JE & Richie JP eds.: Urologic Oncology. Philadelphia//. W.B. Saunders. 1997:404-425.
68. Leibel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatment on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. //Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:7-16.
69. Liebel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate.// Sem Oncol 1994;21:680-97.
70. Lucca H, Warde P, Pickles T, et al. Controversies in prostate cancer radiotherapy: consensus development. //Can J Urol 2001;8(4):1314-1322.
71. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, et al. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histological pattern and direction of spread. //Am J Surg Pathol 1988;12:897-906.
72. Millin T. Retropubic urinary surgery. London: Livingstone; 1947.
73. MRC Radiotherapy Working Party. RT01. A randomized trial of high dose therapy in localized cancer of prostate using conformal radiotherapy technologies. //Clinical protocol. January 1998.
74. Myers RP, Cahill DR, Devine RM, et al. Anatomy of radical prostatectomy as defined by magnetic resonance imaging. //J Urol 1998;159:2148-58.
75. Myrtle Y.F., Kimley P.Y., Yvor L.P. et al. Clinical utility of prostate specific antigen (PSA) in the management of prostate cancer. In advances in cancer diagnosis. //San Diego Hibrytech Inc., 1986;1:1-6
76. Nava L, Montorsi F, Consonni P, et al. Results of prospective randomized study comparing 6,12, and 18 transrectal, ultrasound guided, sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. //J Urol 1997;157:59(Abstract 226).

77. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. Serum prostate-specific antigen in community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. //J Am Med Assoc 1993;279:860-4.
78. Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. //JAMA 1997;277:1445-51.
79. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. Serum PSA following anatomical radical prostatectomy: The Johns Hopkins experience after 10 years. //Urol Clin North Am 1993;20:713-25.
80. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen clinical stage Gleason and reason score to predict pathological stage in man with localized prostate cancer.// J. Urol. 1993: 150:110.
81. Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer.// Urology 1993;150:110-4.
82. Peters J. Keeping out of trouble with radical prostatectomy. In Questions and Uncertainties about prostate cancer. //Blackwell Science Ltd., London. 1996:198-215.
83. Petrovich Z, Liekovsky G, Stein JP, et al. Comparison of surgery alone with surgery and adjuvant radiotherapy for pT3N0 prostate cancer. //BJU Int 2002;89:604-11.
84. Pilepich MV, Winter K, John MJ, et al. Phase II radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. //Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50(5):1243-1252.
85. Pollack AGK, Starkschall G. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson phase III randomized trial.// Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53:1097-105.
86. Pommier P, Carrie C, Bey P, et al. Tolerance of dose escalation with conformal radiotherapy in prostate cancer: preliminary results pf a multicentric study.// Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42:310.
87. Quinlan DM, Epstein JL, Carter BS, et al. Sexual function following radical prostatectomy : influence of preservation of neurovascular bundles. //J Urol 1991;145:998-1002.
88. Rabbani F, Stapleton AMF, Kattan MW, et al. Factors predicting recovery of erection after radical prostatectomy. //J Urology 2000;164:1929-34.
89. Ragde H, Blasko J, Grimm P, et al. Prostate cancer patients treated with brachytherapy 5 years observed biochemical disease-free survival in T1-2. //J Urol 1998;159:64 [Abstract 237].
90. Reiner TA, Walsh PC. An anatomical approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery.// J Urol 1979;121:198-200.
91. Robnett TJ, Whittigton R, Malkowicz SB, et al. Long-tern use of combined radiation therapy and hormonal in the management of stage T1 prostate cancer. //Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;53(5): 1146-1151.
92. Ross PL, Scarino PT, Kattan MW. A catalog of prostate cancer nomograms. //J Urol 2001;165:1562-8.
93. Rukstails DB, Gerber GS, Vogelzang NJ, et al. Laparoscopic pelvic lymph node dissection: a review of 103 consecutive cases. //J Urol 1994;151:670-4.
94. Scardino PT. The Gordon Wilson lecture. Natural history and treatment of early stage prostate cancer. //Trans Am Clin Climatol Assoc 2000;111:201-41.
95. Schmid H-P, McNeal JE, Stamey TA. Observation of the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume.// Cancer 1993;71:2031-40.

96. Seay TM, Blute ML, Zincke H. Long term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and Early Androgen ablation. //J Urol 1998;159:357-364.
97. Spaas PG, Bagshaw MA, Cox RS. The value of extended field irradiation in surgically staged carcinoma of the prostate. //Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988;15:133 [Abstract 36].
98. Stamey TA, Yang N, et al. Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. //N Engl J Med 1987; 317:909-916.
99. Stamley TA, Kabalin JN, McNeal JE, et al. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of prostate. II. Radical prostatectomy treats patients.// J Urol 1989;141:1076-83.
100. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. The prostate cancer outcomes study. //JAMA 2000;283:354-60.
101. Steiner MC. The puboprostatic ligament and the male urethral suspensor mechanism: an anatomic study. //Urol 1994;44:530-534.
102. Valicenti RK, Gomella LG. Durable efficacy of adjuvant radiation therapy for prostate cancer: will the benefit last?// Urol. Oncol. 1999;17:141-147.
103. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F. Adjuvant therapy dose not cause urinary incontinence after radical prostatectomy. // J Urol 1998;159:164-6.
104. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, et al. Correlation between prostate-specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. //Eur Urol 1990;18:112-6.
105. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. //J Urol 1982;128:492-7.
106. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. //J Urol 1982;128:492-7.
107. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, et al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy.// Urology 2000;55:58-61.
108. Walsh PC. Anatomical radical retropubic prostatectomy. //In Walsh PC, Retic AB, Stamey TA, Vaughan ED eds.: Cambell's Urology, 7th ed., Philadelphia, W.B. Saunders 1998;2565-2588.
109. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention.// J Urol 1982;128:492.
110. Wilson KS, Ludgate CM, Wilson AG, et al. Neoadjuvant hormonal therapy and radical radiotherapy for localized prostate cancer: poorer biochemical outcome using flutamide alone. //Can J Urol 2002;7(5):1099-1103.
111. Yen-Chuan Ou, Jung-Ta Chen, Chen-Li Cheng, et al. Radical prostatectomy for prostate cancer patients with prostate-specific antigen >20 ng/ml. //Jpn J Clin Oncol 2003;33(11):574-579.
112. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman et al. Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. //Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;29:755-761.
113. Zelefsky MJ, Liebel SA, Gaudin PB, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.// Int J radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-500.
114. Zinke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c and lower) prostate cancer. //J Urol 1994;152:1850-7.
115. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, et al. Prostate-specific antigen density of transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. //J Urol 1997;157:1315-21.

