

УДК 616.65–006.6–031.84–07–08 (048.8)

Обзор

ДИАГНОСТИКА И КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ (ОБЗОР)

В. М. Попков — ректор ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук; **Т. Д. Ким** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, аспирант кафедры урологии; **А. Н. Понукалин** — ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры урологии, кандидат медицинских наук

DIAGNOSIS AND COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED PROSTATE CANCER (REVIEW)

V. M. Popkov — Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **T. D. Kim** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Post-graduate; **A. N. Ponuskalin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Professor Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 7.04.2015 г.

Дата принятия в печать — 28.08.15 г.

Попков В. М., Ким Т. Д., Понукалин А. Н. Диагностика и комбинированное лечение больных с местно-распространенным раком простаты (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2015; 11 (3): 317–322.

Рак простаты (РП) является одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии. Представлен обзор методов лечения местно-распространенного РП, дается их сравнительная характеристика, показаны преимущества самостоятельных методов и их комбинации, приведены результаты многоцентровых исследований.

Ключевые слова: рак простаты, диагностика, гормональная терапия, лучевая терапия, максимальная андрогенная блокада

Popkov VM, Kim TD, Ponuskalin AN. Diagnosis and combined treatment of patients with locally advanced prostate cancer (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2015; 11 (3): 317–322.

Prostate cancer is one of the most urgent problems of modern oncology. The article provides an overview of the methods of treatment of locally advanced prostate cancer, comparative characteristics, the advantages of both independent and combined methods. The results of multicenter studies have been stated.

Key words: prostate cancer, diagnosis, hormone therapy, radiation therapy, maximum androgen blockade.

Рак простаты (РП) является одним из социально значимых заболеваний как в онкоурологии, так и в онкологии в целом. Многочисленные конгрессы, посвященные диагностике и лечению РП, свидетельствуют об актуальности во всей совокупности проблем лечения этого заболевания [1–4]. Улучшение условий жизни и, как следствие этого, увеличение ее продолжительности ведут к старению населения. Это, в свою очередь, приводит к резкому увеличению заболеваемости злокачественными новообразованиями. РП не является исключением, каждый год в мире диагностируется около полумиллиона случаев РП [5]. Ежегодный прирост заболеваемости РП достигает 8,7% за год, что позволяет предположить к 2030 г. удвоение числа регистрируемых случаев [6].

В 2012 г. в Российской Федерации зарегистрировано 29082 новых случая РП [7]. В структуре онкологической заболеваемости у представителей

сильного пола, жителей нашей страны, данная локализация составляет 9,7% и занимает четвертое место после рака легкого, желудка и кожи [1, 4, 8]. При этом при первичном обращении у 50–80% пациентов заболевание диагностируется на стадии клинического проявления, когда речь уже идет о местно-распространенном РП [9, 10]. Местно-распространенный РП — это рак, при котором опухоль выходит за пределы органа, имеется как одно-, так и двусторонняя экстракапсулярная экстензия, инвазия в один или оба семенных пузырька. На данной стадии может отмечаться поражение лимфатических узлов, инвазия в окружающие органы отсутствует.

В настоящее время РП в стадии Т3 является пограничной стадией заболевания, при которой применяются различные методы лечения, эффективность которых широко обсуждается в литературе.

Диагностика местно-распространенного РП — это целый комплекс обследований, включающий в себя пальцевое ректальное исследование простаты, определение концентрации простатспецифического антигена (ПСА) в крови, трансректальное ультразву-

Ответственный автор — Ким Татьяна Давидовна
Тел. +79053885548
E-mail: allison55@mail.ru

ковое исследование (ТРУЗИ) простаты с последующим выполнением биопсии органа. При доказанном диагнозе РП используется компьютерная или магнитно-резонансная томография для уточнения местной распространенности опухоли, а также для выявления поражения лимфатических узлов.

Что касается простатспецифического антигена, следует иметь в виду, что он является исключительно простатспецифическим, но отнюдь не раково-специфическим маркером. Очевидно, что уровень ПСА увеличивается при увеличении распространенности процесса. Во многих проведенных исследованиях было показано, что уровни ПСА >15 нг/мл и >40 нг/мл являются достоверным признаком наличия или отсутствия опухолевой пенетрации капсулы простаты, инвазии семенных пузырьков, наличия метастазов в регионарных ЛУ. В группе больных, где уровень ПСА находится в диапазоне от 2,5 до 20 нг/мл, определение местного распространения наиболее значимо, так как им может быть выполнена радикальная простатэктомия [11].

ТРУЗИ, как один из доступных методов диагностики, позволяет четко визуализировать опухолевое образование лишь в 60% случаев в группе пациентов с гистологически подтвержденным РП, что обусловлено изоэхогенной структурой опухолевых узлов, отсутствием четких границ выявленных изменений. Публикуемые результаты ТРУЗИ указывают на экстракапсулярный рост с точностью 58–86%, чувствительностью 50–90% и специфичностью 46–91%. Диагностика прорастания семенных пузырьков имеет точность 78%, специфичность 78% и чувствительность 22–60% [12].

Трансректальное УЗИ не может быть рекомендовано как единственный метод определения распространенности опухоли.

Более чувствительный метод диагностики экстрапростатической инвазии опухоли — это магнитно-резонансная томография (МРТ). Применение динамической МР простатовезикулографией с контрастным усилением и эндоректальной магнитной катушкой повышает точность стадирования до 76% [13]. Несмотря на всесторонние современные исследования, ошибки в стадировании РП достигают 30–50%, о чем свидетельствуют результаты радикальной простатэктомии [10].

Лечение местно-распространенного РП. Выбор тактики лечения базируется на оценке распространенности опухоли, величине индекса Глисона, исходном уровне ПСА, возрасте пациента, наличии сопутствующих заболеваний, факторов прогноза. Пациенты с местно-распространенным РП представляют наибольшую сложность.

Публикации, касающиеся отсроченного лечения (выжидательной тактики) местно-распространенного РП единичные. Достаточно часто после отсроченного лечения у пациентов с местно-распространенным РП отмечается прогрессирование заболевания, в связи с чем им необходимо начать проведение гормональной терапии. Согласно результатам опубликованных нерандомизированных исследований, ГТ можно отложить до момента появления клинических проявлений метастазов, поскольку в группе пациентов, которым проводилась ранняя орхидэктомия, не наблюдалось повышения выживаемости по сравнению с группой отсроченного лечения [14].

Традиционное хирургическое лечение (радикальная простатэктомия (РПЭ)) не рекомендуется проводить при клинической стадии Т3, т.к. повышается

риск положительного хирургического края и лимфатического метастазирования и/или отдаленного рецидива. Недиагностированная экстракапсулярная опухолевая экстензия может привести к нерадикальному удалению опухоли и увеличивает риск развития рецидива. Необходимость выполнения данной операции в стадии Т3 является предметом дискуссии. Это связано с тем, что существенно снижается радикализм операции, велик риск локального рецидива заболевания и у 20–30% пациентов при гистологическом исследовании выявляются метастазы в регионарные лимфатические узлы. Поэтому 56–78% пациентов, изначально подвергшихся РПЭ, впоследствии необходима адъювантная или паллиативная лучевая терапия (ЛТ) или ГТ [15, 16]. Актуальной остается проблема отбора пациентов с Т3 для операции, а само проведение РПЭ требует достаточно большого хирургического опыта. У пациентов с РП стадии рТ2 и у пациентов РП стадии рТ3 с отрицательным хирургическим краем отмечается одинаково высокая выживаемость без биохимического и клинического прогрессирования. Безрецидивная выживаемость у пациентов с положительным краем резекции составляет от 42 до 64% в течение пяти лет, в отличие от пациентов с негативными хирургическими краями, где пятилетняя выживаемость составляет 80% [17].

РП в стадии Т3 является пограничной стадией заболевания, при которой еще возможно получение положительных результатов, а рекомендации по лечению на данном этапе развития науки подвергаются обобщению [18].

Реальной альтернативой хирургическому лечению считается лучевая терапия или же ее сочетание с гормональной терапией. Среди всех гормонально зависимых опухолей РП является наиболее восприимчивым к гормональным воздействиям. Самыми первыми зависимостью клеток опухоли ПЖ от уровня тестостерона в сыворотке крови пациентов РП продемонстрировали Huggins с соавторами еще в 1941 г. В своих работах они доказали, что рост и развитие нормальных и злокачественных клеток простаты находится в зависимости от уровня тестостерона сыворотки, а также обратили внимание на значимость хирургической кастрации и эстрогенной терапии при прогрессировании распространенного РП [19]. Поэтому гормональная терапия продолжает оставаться одним из основных видов лечения и занимает определенную нишу. После основополагающих исследований гормональная терапия (ГТ) стала ключевым методом лечения больных распространенным РП (M1), а также больных с распространением процесса на регионарные лимфатические узлы (N+). Несмотря на то, что гормональная терапия (ГТ) эффективно ликвидирует признаки заболевания у больных метастатическим РП, все еще нет точных сведений о влиянии ГТ на продолжительность жизни. Отдаленные результаты андрогенной депривации показывают, что лечение определенно уменьшает агрессивность течения РП, а в отдельных случаях ведет к продолжительной ремиссии [20].

Проведение гормональной терапии наталкивает на неоднородность РП, так как в отдельных опухолях содержатся разные популяции с различными морфологическими и функциональными характеристиками. Практическое значение имеет выявление случайных подпопуляций клеток с классическими свойствами аденокарциномы, смешанных с клетками, которые проявляют нейроэндокринную дифференциацию, свойства клеток низкодифференцированного рака и даже клеток, которые действительно

представляют переход от простатической интраэпителиальной неоплазии к дифференцированному раку. Сложно представить одинаковую эффективность гормональной терапии в отношении всей гаммы гетерогенных раковых клеток. Особенно это касается запущенных случаев заболевания, сопровождающегося метастазами [21].

Механизмы молекулярно-биологических изменений при проведении андрогенной депривации в опухолевой клетке до сих пор остаются неизвестными. Опираясь на достижения молекулярной биологии, удалось установить, что основным эффектом происходит при участии андрогенных рецепторов. Можно предполагать наличие мультифокального происхождения, генетическую нестабильность, клональную селекцию, но главное заключается в постепенной мутации андрогенных рецепторов [22, 23].

При распространенных формах заболевания пациентам выполняются разные варианты медикаментозной гормональной терапии. Орхидэктомия считается эффективным способом понижения в крови основного биологического активного андрогена — тестостерона, хотя не оказывает действия на продукцию адринальных андрогенов. Во многих странах орхидэктомия считается методом выбора при лечении местно-распространенного РП, поскольку позволяет избежать нерегулярного приема препаратов. Лечение эффективно в 60–80% наблюдений [20, 24, 25]. «Золотым стандартом» при проведении антиандрогенной терапии считается хирургическая кастрация [12, 26]. Яички являются основным источником андрогенов, и их удаление вызывает гипогонадное состояние, так как происходит значительное снижение уровня тестостерона. Однако остается кастрационный уровень тестостерона. Стандартным кастрационным уровнем считается уровень <20 нг/дл. Билатеральная орхидэктомия — это способ достигнуть кастрационного уровня тестостерона, снижение происходит в течение 12 часов [19, 20, 26].

Ключевым недостатком метода является отрицательный психологический эффект. Кроме того, необратимость хирургической кастрации считается преградой для проведения интермиттирующей терапии. Наибольшая же опасность кастрации — это изменение биологических свойств опухоли, когда в среднем в течение 24 месяцев она становится гормонорезистентной и начинается прогрессирование заболевания. Сокращение опухоли возможно достичь на 50–70% при проведении гормональной терапии [12, 19]. Отсутствие значительного понижения (>50%) концентрации ПСА на протяжении трех месяцев после начала лечения указывает на низкую эффективность проводимой терапии [27]. При всем этом, в случае если в ходе лечения концентрация ПСА начинает возрастать, то это, помимо прочего, указывает на прогрессирование опухоли и развитие резистентности к проводимому лечению [28, 29].

Обратимая медикаментозная кастрация достигается аналогами лютеинизирующего гормона (ЛГ) рилизинг-фактора (рилизинг-гормона) — ЛГРГ, который конкурентно связывается с рецепторами естественного ЛГРГ, синтезирующегося в гипоталамусе и стимулирующего секрецию в кровь ЛГ, который в свою очередь стимулирует синтез тестостерона в клетках Лейдига. Уровень тестостерона до кастрационного снижается в течение 2–4 недель. Клинический ответ отмечается в 80% случаев [30].

Несмотря на то, что собственно кастрация приводит к понижению показателя тестостерона на 90%, андрогены, синтезируемые надпочечниками, продолжают метаболизироваться в дигидротестостерон (ДГТ) в ткани ПЖ, стимулируя рост и пролиферацию клеток. Влияние андрогенов надпочечников может блокироваться использованием антиандрогенов после хирургической или же медикаментозной кастрации, что называют максимальной андрогенной блокадой (МАБ). Нестероидные антиандрогены не обладают ни гормональной, ни антиандрогенной активностью по отношению к другим органам и тканям, что является главным их преимуществом.

Ю. Г. Аляев считает, что условием эффективности лечения методом МАБ является интенсивное наблюдение, постоянное обследование, своевременная коррекция лекарственных веществ [31]. Проведение гормональной терапии в режиме МАБ позволяет социально адаптировать тяжелый контингент больных с местно-распространенной формой РП и осложненным течением в виде острой задержки мочеиспускания (ОЗМ). Кроме того, ГТ в режиме МАБ целесообразно применять в качестве неоадьювантной терапии перед ТУР ПЖ при местно-распространенном РП у пациентов с разной степенью инфравезикальной обструкции и наличием цистостомы. Использование неоадьювантной гормональной терапии у больных с РП в стадии Т3 приводит к снижению размеров опухоли, что соответствует переходу клинической стадии Т3 в Т2 у 47% пациентов, однако не увеличивает общую выживаемость [32]. Кроме того, значение МАБ во много раз возрастает в режиме неоадьювантной и адьювантной терапии при планировании лучевого лечения. Это целесообразно у больных до, во время и после облучения с возможным появлением метастазов и/или в качестве циторедуктивной терапии у больных с Т3 для повышения вероятности полной регрессии опухоли.

В настоящее время лучевая терапия (ЛТ) — один из ведущих методов консервативного лечения больных РП и используется уже длительное время. ЛТ применяется с излечивающей целью у больных с ранними стадиями наряду с РПЭ и как неотъемлемая часть комбинированного лечения — при местно-распространенных формах рака. При опухолевом процессе, ограниченном только органом без поражения лимфатических узлов, при наличии индекса Глисона не более 4, в зону облучения обычно включают простату, семенные пузырьки, шейку мочевого пузыря, а также парапростатическую клетчатку. При распространенном процессе, низкой степени дифференцировки опухоли обязательно облучению подвергают и лимфатические узлы. Наиболее приемлемая программа облучения для снижения дозы на нормальные ткани — это оптимизация, основанная на индивидуальной топометрии с точным установлением сиптопии органов. Для достижения данной цели используют рентгеновские симуляторы и ряд специальных приспособлений для четкой визуализации мочевого пузыря и прямой кишки, а также компьютерную рентгеновскую и ультразвуковую томографию [10].

В связи с гормональной чувствительностью РП наружное облучение используют в сочетании с антиандрогенной терапией с целью снижения риска отдаленного метастазирования путем воздействия на потенциально существующие микрометастазы, снижения риска неполного уничтожения метастазов и/или развития местного рецидива как источника вто-

ричного метастазирования с помощью вызванного облучением апоптоза [33].

Выбор оптимального объема облучения до настоящего времени остается предметом дискуссии. Локорегионарное облучение обеспечивает лучшие, по сравнению с локальной ЛТ только на простату, результаты лечения. Пятилетняя выживаемость после ДЛТ простаты и тазовых лимфатических узлов составила 72% по сравнению с 40% в группе локального облучения простаты [34]. Поражение тазовых ЛУ — неблагоприятный прогностический признак, при наличии которого необходимо проводить системную терапию, потому что ДЛТ в режиме монотерапии недостаточно. Не следует проводить профилактическое облучение тазовых ЛУ, так как рандомизированные исследования (RTOG 6607, Стенфордское исследование и исследование GETUG-01) не подтвердили преимущества у пациентов высокой группы риска, получавших профилактическое облучение тазовых ЛУ (46–50 Гр) [35]. В лечении местно-распространенных стадий РП лучевая терапия играет доминирующую роль.

По рекомендациям Европейской Ассоциации Урологов (EAU) и Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO), ЛТ считается методом выбора у пациентов T1-3NoMo. Следует отметить, что несомненным преимуществом лучевой терапии при характерной для РП неоднородности морфологического состава опухоли является ее воздействие как на андрогензависимые, так и на андрогенчувствительные и андрогенрезистентные клетки. Лучевая терапия воздействует на все клоны опухолевых клеток [20].

Несколько рандомизированных исследований III фазы, проведенных научными обществами, такими как Онкологическая группа лучевой терапии (Radiation Therapy Oncology Group — RTOG) и Европейская организация по исследованию и лечению рака (European Organization for Research and Treatment for Cancer — EORTC), изучили эффективность комбинированного использования ДЛТ и гормональной терапии [36,37].

Исследование RTOG 8610 проводило лечение 471 пациентов в стадии T2-4NoMo. Антиандрогенная терапия проводилась за 2 мес до начала ДЛТ и продолжалась во время облучения, а в контрольной группе — в случае выявления рецидива. Доза облучения области малого таза составляла 45 Гр, области ПЖ — 20–25 Гр. Анализ результатов лечения показал, что при комбинированном лечении (ГТ+ЛТ) 10-летняя опухолевоспецифическая выживаемость составила 43%, в группе только ЛТ 34% ($p=0,12$). Применение ГТ показало снижение показателя общей выживаемости (ОВ) до 23% против 36%, улучшение безрецидивной выживаемости (11% против 3%, $p<0,0001$) и уменьшение показателя биохимического рецидива (65% против 80%, $p<0,0001$). По данным исследования, ГТ существенно не увеличивало риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [38].

В рандомизированном исследовании RTOG (протокол 94–13) сравнивали режимы неoadъювантной (2 месяца до и 2 месяца во время облучения) и адъювантной (4 месяца после облучения) гормональной терапии в комбинации с двумя режимами лучевой терапии (только на простату или на всю полость таза). В исследование включено 1323 больных РП, из которых у 67% диагностированы местно-распространенные опухоли. Период наблюдения составил 59 месяцев: 5-летняя безрецидивная выживаемость (61%) была отмечена в группе пациентов, которым

проводили неoadъювантную гормонотерапию вместе с облучением полости таза [39, 40].

Наличие вероятного локального рецидива и возможность дальнейшей диссеминации заболевания либо последующее развитие уже имеющихся ко времени установления диагноза микрометастазов объясняет неудовлетворительные результаты ЛТ местно-распространенного РП. На частоту местных рецидивов при лучевой терапии оказывают действие индекс Глисона, уровень ПСА до начала лечения, а также величина первичной опухоли. Радиотерапевтическая онкологическая группа (RTOG) провела проспективное клиническое исследование, в котором суммированы результаты самостоятельной ЛТ 1557 больных в стадии T1-3N1Mo. 10-летняя специфическая выживаемость больных с показателем Глисона 2–5, 6–7, 8–10 составила 87, 75 и 44%.

По достоверным сведениям G. K. Zagars и соавторов [41], риск рецидива или метастазов на протяжении шести лет у больных с T3N0-xMo при СОД 68–70 Гр и ПСА <10 нг/мл есть у 24% пациентов, а при уровне ПСА >10 нг/мл данный риск возрастает до 50%, несмотря на то что СОД составляет не ниже 70 Гр.

Данные литературы свидетельствуют о всевозможных подходах сочетанного применения ДЛТ и гормонального лечения. В большинстве случаев показано, что сочетанное гормонолучевое лечение гарантирует более высокие результаты, чем только лучевая терапия.

При анализе комбинации гормонотерапии и ДЛТ необходимо различать несколько потенциальных методов взаимодействия между этими двумя методиками. При использовании антиандрогенной терапии перед курсом ЛТ может предполагаться индукция циторедуктивного эффекта. Связанное с этим сокращение объема и массы опухоли приводит к увеличению вероятности реализации противоопухолевого результата ЛТ. При использовании гормональной терапии одновременно с облучением андрогенная супрессия оказывает потенцирующий эффект через индукцию апоптоза. После курса ЛТ гормональная терапия является исключительно адъювантным лечением [10].

Заключение. Проведенный анализ научной литературы показал, что в настоящее время нет единого мнения о тактике лечения местно-распространенного РП. Вопрос о радикальной простатэктомии остается спорным из-за повышенного риска положительного хирургического края, лимфатического метастазирования и отдаленного метастазирования.

Перспектива улучшения результатов консервативного лечения больных местно-распространенным РП лежит в комбинированном использовании лучевого и гормонального лечения. Однако предметом дискуссии являются длительность гормональной терапии, режимы, последовательность гормональной и лучевой терапии, критерии эффективности.

Остается нерешенным ряд вопросов: какова скорость изменения простатспецифического антигена на фоне комбинированного лечения; что влияет на выбор дозы лучевой нагрузки; как изменяется объем простаты под действием гормональной терапии; как влияет число Глисона на скорость уменьшения объемов опухоли, что требует дальнейшего исследования выбранной проблемы.

References (Литература)

1. Aksel' EM. Statistics malignancies in Russia and the CIS in 2008. Vestnik RONC im NN Blohina RAMN 2010; 21 (2),

- Application 1:160. Russian (Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН 2010; 21 (2), приложение 1: 160.)
2. Epidemiology of prostate cancer. In: Matveev BP, ed. Clinical oncology. A Guide for Physicians. Moscow: Medicine, 2003: 435–440 p. Russian (Эпидемиология рака предстательной железы. В кн: Клиническая онкоурология // под ред. Б.П. Матвеева: руководство для врачей. Москва: Медицина, 2003; 435–440 с.)
3. Aksel' EM. Prostate Cancer. Moscow: Medicina, 2002; 1120 p. Russian (Аксель Е.М. Рак предстательной железы. Москва, 2002; 1120 с.)
4. Ahmedin J, Freddie B, Melissa MC, et al. Global Cancer Statistics. CA: Cancer Journal for Clinicians 2011; 61: 69–90.
5. Veliev EI. Hormone therapy for prostate cancer. Practical oncology 2008; 9 (2): 98–103 Russian (Велиев Е.И. Гормональная терапия рака предстательной железы. Практическая онкология 2008; 9 (2): 98–103)
6. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P. Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: arguments. Europ J Urol 1996; 29: 3–9.
7. Apolihin OI, Sivkov AV, Moskaleva NG, Solnceva TV. Analysis of urological morbidity and mortality in the Russian Federation for the ten-year period 2002–2012 years according to official statistics. Experimental and clinical urology 2014; (2): 4–12. Russian (Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г., Солнцева Т.В. Анализ урологической заболеваемости и смертности в РФ за десятилетний период 2002–2012 гг. по данным официальной статистики. Экспериментальная и клиническая урология 2014; (2): 4–12.)
8. Zubkov AJu, Ataev RZ. Algorithm for the diagnosis, monitoring and treatment of prostate cancer. In: Topical issues of Urology: Materials jubilee scientific and practical conference devoted to the 100th anniversary of his clinic. A.V. Vishnevsky. Kazan, 2000; p. 113–114. Russian (Зубков А.Ю., Атаев Р.З. Алгоритм диагностики, мониторинга и лечения рака простаты. В кн: актуальные вопросы урологии: матер. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию клиники им. А.В. Вишневецкого. Казань, 2000; с. 113–114.)
9. Veliev EI. Hormone therapy for locally advanced and metastatic prostate cancer: current approaches. Practical oncology 2001; 2 (6): 38–41. Russian (Велиев Е.И. Гормонотерапия местно-распространенного и диссеминированного рака предстательной железы: современные подходы. Практическая онкология 2001; 2 (6): 38–41)
10. Oncology: national leadership. M: GJeOTAR-Media, 2012; 688 p. Russian (Онкоурология: национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, проф. Б.Я. Алексеева, проф. И.Г. Русакова. М: ГЭОТАР-Медиа, 2012; 688 с.)
11. Matveev BP, ed. Diagnosis of prostate cancer. In: Clinical oncology. monograph for physicians. Moscow: Medicine, 2011: 561–565 p. Russian (Диагностика рака предстательной железы. В кн.: Клиническая онкоурология // под ред. Б.П. Матвеева. М.: Медицина, 2011; с. 561–565.)
12. Pereverzev AC, Kogan MI. Cancer Prostate. Har'kov, 2004; 231 p. Russian (Переверзев А.С., Коган М.И. Рак простаты. Харьков, 2004; 231 с.)
13. Schnall MD, et al. Prostate cancer: local staging with endorectal surface coil MR imaging. Radiology 1991; 178: 797–802.
14. Yamada AH, et al. Results of radical prostatectomy and adjuvant therapy in the management of locally advanced, clinical stage Tc, prostate cancer. J Clin Oncol 1994; Aug 17 (4): 277–85.
15. Hsu CY, et al. Outcome of surgery for clinical unilateral T3a prostate cancer: a single-institution experience. Eur Urol 2007; 51 (1): 121–8.
16. Ward JF, et al. Radical prostatectomy for clinically advanced (cT3) prostate cancer since the advent of prostate-specific antigen testing: 15-year outcome. B J U Int 2005; 95 (6): 751–756.
17. Epstein JI, CarMichael M, Walsh PS. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: definition and relation of tumor volume, grade and margins of resection to prognosis. J Urol 1993; 149: 1040–1046.
18. Loran OB, Tomkevich BA. Treatment for prostate cancer in stage T3NxMo. Urology 2004; (6): 5–67. Russian (Лоран О.Б., Томкевич Б.А. Лечение рака предстательной железы в стадии T3NxMo. Урология 2004; (6): 5–67)
19. Huggins C, Hodges C. Studies on prostate cancer: The effect of castration. Cancer Res 1941; 1: 293–297.
20. Prostate cancer. In: Matveeva BP, ed. Clinical oncology. Moscow: Verdall, 2003; p. 433–606. Russian (Рак предстательной железы. В кн: Клиническая онкоурология. под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003; с. 433–606).
21. Transrectal color Doppler ultrasonography in patients with prostate cancer before and after orchiectomy. Proceedings of the Board of DOC 1999; 39–40. Russian (Трансректальная цветная доплерография у больных раком предстательной железы до и после орхиэктомии. Материалы Правления РОУ 1999; 39–40)
22. Letkovskaja TA, Cherstvyj ED, Zaharova VA, Puchinskaja MV. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: biological and prognostic value. Medical Journal 2007; 22 (4): 10–12. Russian (Летковская Т.А., Черствый Е.Д., Захарова В.А., Пучинская М.В. Нейроэндокринная дифференцировка в карциномах простаты: биологическое и прогностическое значение. Медицинский журнал 2007; 22 (4): 10–12)
23. Glybochko PV, Popkov VM. Neuroendocrine aspects of carcinogenesis in the prostate gland. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2010; 6 (1): 164–170. Russian (Глыбочко П.В., Попков В.М. Нейроэндокринные аспекты онкогенеза в предстательной железе. Саратовский научно-медицинский журнал 2010; 6 (1): 164–170.)
24. Kushlinskij NE, Solov'ev JuN, Trapeznikova MF. Prostate Cancer. M., 2002; 432 p. Russian (Кушлинский Н.Е., Соловьев Ю.Н., Трапезникова М.Ф. Рак предстательной железы. Москва: Изд-во РАМН, 2002; 432 с.)
25. Matveev BP. Role casodex 50 mg and 150 mg in the treatment of advanced prostate cancer: Manual for physicians. M, 2001. Russian. (Матвеев Б.П. Роль касодекса 50 мг и 150 мг в терапии поздних стадий рака предстательной железы: пособие для врачей. М., 2001)
26. Karjakin OB. Combined treatment of locally advanced prostate cancer and non-proliferation. In: 3 Materials of the Scientific Conference with the participation of the CIS countries "Actual problems of treatment of diseases oncological". Moscow, 1999; p. 52–54. Russian (Карякин О.Б. Комбинированное лечение местно-распространенного и распространенного рака предстательной железы. В кн.: Материалы 3-й Всероссийской научной конференции с участием стран СНГ «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Москва, 1999; с. 52–54)
27. Arai Y, Yoshika T, Voshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. J Urol 1990; 44: 1415–1419.
28. Matveeva BP, ed. Clinical oncology. Moscow: Verdall, 2003; 717 p. Russian (Клиническая онкоурология / под ред. Б.П. Матвеева. М.: Вердана, 2003; 717 с.)
29. Loran OB, Pushkar' DJu, Frank GF. Prostate specific antigen and morphological characteristics of prostate cancer: A Guide for Physicians. Moscow, 1999; 143 p. Russian (Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Франк Г.Ф. Простатспецифический антиген и морфологическая характеристика рака предстательной железы: Руководство для врачей. Москва: МЕД-пресс, 1999; 143 с.)
30. Matveev BP, Komarova LE, Buharkin BV. Results of a 5-year screening prostate cancer. Urology 2003; (1): 6–9. Russian (Матвеев Б.П., Комарова Л.Е., Бухаркин Б.В. Итоги 5-летнего скрининга рака предстательной железы. Урология 2003; (1): 6–9.)
31. Aljaev JuG, Aslamazov JeG, Demidko JuL. Hormone therapy for inoperable prostate cancer (the results of their 3- and 5-year observations). In: Materials V-th Russian conference "Actual problems of treatment of cancer", Obninsk, 2003; p. 16. Russian (Аляев Ю.Г., Асламазов Э.Г., Демидко Ю.Л. Гормональная терапия неоперабельного рака простаты (результаты собственных 3- и 5-летних наблюдений). В кн. Материалы V-й Российской конференции «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». Обнинск, 2003; с. 16)
32. Narayan P, Lowe BA, Carrol P. Neoadjuvant hormonal therapy and radical prostatectomy for clinical stage C carcinoma of the prostate. Br J Urol 1994; (73): 548–554.
33. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer I: The effects of castration, of estrogen and of androgen injection

on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol* 2002; 168 (1): 9–12.

34. Karjakin OB. Standards in the treatment of various stages of prostate cancer. *Practical oncology* 2001; 2 (6) 24–27 Russian (Карякин О.Б. Стандарты в лечении различных стадий рака предстательной железы. *Практическая онкология* 2001; 2 (6): 24–27).

35. Liebel SA, Fuks Z, Zelefsky MJ, et al. The effects of local and regional treatments on the metastatic outcome in prostatic carcinoma with pelvic lymph node involvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28 (1): 7–16.

36. Horwitz EM, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92–02: a phase III of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26 (15): 2497–2504.

37. D Amico AV, Loffredo M, Renshaw AA, et al. Six-month androgen suppression plus radiation therapy compared with radiation therapy alone for men with prostate cancer and a

rapidly increasing pre-treatment prostate-specific antigen level. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4190–4195.

38. Roach M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26 (4): 585–591.

39. Pilepich MV, Winter K, Roach M, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86–10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243–1252.

40. Roach M, Lawton C, et al. Phase III trial campering whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant combined androgen suppression: RTOG 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10): 1904–1911.

41. Zagars GK, Pollack A, Smith LG. Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III T3No-xMo adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44 (4): 809–819.