

КЛІНІЧНА ЛЕКЦІЯ

І.М. Пилипенко,
М.І. Пилипенко

*ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків,
Харківський національний
медичний університет*

Нові підходи до ведення хворих на рак передміхурової залози на принципах доказової медицини

New evidence-based approaches
to management of patients
with prostate cancer

Key words: prostate cancer, patient management, evidence based medicine.
Ключові слова: рак передміхурової залози, ведення хворих, доказова медицина.
Ключевые слова: рак простати, ведение больных, доказательная медицина.

Простата, або передміхурова залоза — внутрішній орган чоловічої статевий системи, який, подібно браслету, охоплює початковий відділ сечовідного каналу. Головними її функціями є продукування частини сільованої рідини і участь у викидї сільово. Вона має також безпосереднє відношення до здатності утримувати сечу.

Рак передміхурової залози (РПЗ) — злоякісна пухлина із клітин залози, у випадках агресивного перебігу має тенденцію метастазувати, головним чином — у кісткяк.

До факторів ризику розвитку РПЗ належать:

- похилий вік,
- генетична схильність (родинні РПЗ),
- наявність аденоми простати,
- екологічні фактори,
- професійні шкідливі фактори (робота з кадмієм, виробництво гуми, типографські роботи тощо),
- дієтичні фактори (вжиток значної кількості тваринних жирів і червоного м'яса [1], препаратів кальцію [2, 3], недостатньої кількості рослинної клітковини).

Факторами, що сприяють низькому ризику розвитку РПЗ, є:

- знижений рівень холестерину у крові [4, 5],
- цукровий діабет [6],
- нормальний рівень креатеніну сироватки крові [7].

Статистика свідчить, що РПЗ є одним з найпоширеніших діагнозів раку в чоловіків. У Північній Америці щорічна передбачувана кількість нових випадків захворювання на РПЗ становить

від 219000 до 240 000 і від 27000 до 31000 від нього смертей [8–11]. В одного із п'яти–шести чоловіків розвинеться рак передміхурової залози в якийсь момент їх життя. Захворюваність збільшується із віком — понад 65% випадків діагностується в чоловіків у 65 років і старше [12, 10].

Більш того, на аутопсії 50% чоловіків старше 50 років мають рак простати, але ймовірність його клінічного діагнозу становить лише приблизно 18%. Розрахункова ймовірність померти від РПЗ для чоловіків встановлена у 2,8%, тоді як найбільш частою реальною причиною смерті чоловіків із діагнозом раку простати є серцево-судинні захворювання [13, 14]. В іншому аутопсійному дослідженні показано, що високодиференційована інтраепітеліальна неоплазія простати — попередник раку передміхурової залози — присутня майже у 86% чоловіків у віці від 80 років і старше [15]. У 30–50% чоловіків, у яких діагностується РПЗ, хвороба має доброякісний перебіг і не загрожує життю [16].

Тим не менш, у деяких пацієнтів пухлини бувають з агресивними проявами і можуть призвести до смерті, якщо не лікуються. Отже, раннє виявлення його агресивних форм сприяє зниженню рівня смертності при лікуванні локалізованої хвороби і є єдиним шансом для успішного лікування [17, 18]. До широкого розповсюдження методів, що роблять можливим раннє виявлення РПЗ, зокрема пальцевого ректального і ультразвукового трансректального досліджень та вимірювання рівня сироваткового ПСА, більшості чоловіків

діагноз раку простати ставився у стадії прогресування хвороби і вони помирали протягом кількох років після встановлення діагнозу.

Таким чином, наразі постає проблема не стільки встановити точний діагноз РПЗ, але, що важливіше, прогнозувати характер його перебігу, щоб запобігти марному тяжкому лікуванню у випадках, коли, у більшості хворих, пухлину можна контролювати мінімальним терапевтичним втручанням або навіть вести хворого лише підрегулярним діагностичним контролем, який має здійснюватися за допомогою гарантовано ефективних методів.

У роботах [19, 20] рішення про втручання пропонується визначати за кінетикою ПСА і/або гістологічною прогресією. Ця стратегія пропонує залучення індивідуалізації терапії в залежності від біологічної поведінки раку. Пацієнти з повільно зростаючою пухлиною будуть позбавлені негативних наслідків радикального лікування, в той час як хворі зі швидко прогресуючим раком отримають вигоду від такої терапії.

Доступно багато варіантів менеджменту пацієнтів із вперше виявленим раком простати. Магнітнорезонансна томографія (МРТ) відіграє важливу роль в початковій постановці діагнозу раку передміхурової залози, до того ж вона допомагає у виявленні залишків пухлини після хірургії, коли є клінічні або біохімічні підозри на це, або рецидиву захворювання після лікування. Кілька методик МРТ досліджені щодо можливості оцінки раку простати: звичайні МРТ, T1- і T2-зважені послідовності, МР-спектроскопія, дифузно-зважена візуалізація та динамічне контрастне підсилення МРТ. Всі форми лікування змінюють МРТ-особливості осередку передміхурової залози більшою чи меншою мірою, і важливо уміти розрізняти наслідки лікування і рецидивний або залишковий рак, щоб допомогти в подальшому клінічному веденні хворого [21].

Висловлюються сумніви щодо переваг проведення широкого скринінгу на РПЗ. У нещодавно опублікованому європейському дослідженні показано, що скринінг на РПЗ може сприяти зниженню смертності від цього раку на 20%, але щоб уникнути однієї смерті, треба радикально лікувати 48 хворих, тобто дані дослідження підкреслюють, що хоча скринінг та раннє виявлення дають переваги у плані зниження смертності, все ж

створюється значний ризик надлікування. Ця дилема лежить в основі селективного підходу до лікування [22, 23]. Оцінки показують, що 50% чоловіків, у яких РПЗ діагностувався на підставі результатів скринінгу, не мали б будь-яких клінічних симптомів раку простати протягом усього їхнього життя [24]. Для запобігання надлишкового лікування у пацієнтів з неагресивною пухлиною треба брати до уваги очікувану тривалість життя і клінічні прояви, такі як стадія пухлини, рівень ПСА, і біопсія за Глісоном [16]. Нині за шкалою Глісона визначається гістопатологічний аналіз біопсійного матеріалу, отриманого під контролем трансректальної ультрасонографії, що призводить до недооцінки за шкалою Глісона 26–41% біоптатів у порівнянні зі зразками, отриманими при простатектомії [25–28].

Існує доказ того, що скринінг на РПЗ за рівнем ПСА сироватки зменшує смертність від цієї хвороби, але такий скринінг має побічний ефект, а саме — високий рівень хибно позитивних діагнозів [29]. Частка хибно позитивного результату варіює від 3,3 до 12,1% за один раунд, а 12,5% чоловіків мали принаймні один хибно позитивний результат протягом трьох раундів. Вказується також, що пальцьове ректальне дослідження, трансректальна УЗД і ПСА обмежені як скринінгові тести через недостатню чутливість, специфічність та неефективність витрат [18, 30, 31]. РПЗ, гіперплазія і запалення передміхурової залози характеризуються підвищеним рівнем ПСА різного ступеня [32–34]. Темп зростання ПСА в сироватці крові протягом року до постановки діагнозу (ПСА-швидкість), як показано низкою дослідників, істотно пов'язаний з часом рецидиву, канцер-специфічною смертністю [35–37] та дистанційною променевою терапією [38]. Крім того, звичайна УЗД, яка використовується для наведення при біопсії, недостатньо точна для прицільної біопсії навіть у доплер-режимі [39]. Підсилена контрастуванням трансректальна УЗД більш чутлива для виявлення злоякісних осередків у простаті без істотної втрати специфічності [40].

Досліджені КТ-ознаки, такі як нерівномірність краю передміхурової залози і облітерація кута між передміхуровою залозою і сусідніми сім'яними міхурцями. Стало очевидним, що дані КТ не є ні достатньо чутливими, ні специфічними для вияв-

лення проростання пухлини, що необхідно знати для терапевтичних рішень. МРТ безумовно має кращі, ніж у КТ контрастне і просторове розрізнення [41]. Опубліковано багато порівняльних досліджень результатів МРТ з патологічними висновками і література містить низку МРТ-ознак виявлення екстракапсулярного розповсюдження пухлини [42–50].

У великому дослідженні [51] визначали точність виявлення РПЗ за допомогою (а) сірого та кольорового доплерівського трансректального УЗД, (б) надлишкового рівня ПСА у сироватці крові і (в) прицільної шестикратної трансректальної біопсії під контролем УЗД. Був оцінений за УЗД-даними також зв'язок між ангиогенезом в пухлині і біологічною активністю пухлини. Чорно-білі УЗ-зображення виявили 41,1 % випадків раку, в той час як кольорові доплерівські УЗ-зображення виявили додатково ще 15,8 % (усього 56,9%) випадків. За допомогою прицільної біопсії було виявлено 56,8% раку, в той час як шестикратна біопсія виявила 43,2% додаткових випадків раку (усього 100 %). Гіперваскуляризація в пухлині, визначувана кольоровою ультрасонографією в доплер-режимі, корелює з біологічно агресивністю пухлин. Рівень ПСА був нормальним у 30,5% раку. Автори зробили висновок, що чорно-біла трансректальна УЗД навіть у поєднанні з кольоровим доплерівським УЗД недостатня для скринінгу раку простати, тому прицільна біопсія завжди повинна супроводжуватися шестикратним відбором біопсійних проб.

Анатомічні та метаболічні відображення передміхурової залози з МР-спектроскопією дають можливість оптимізувати планування лікування (вичікувальна тактика, хірургічне втручання або променева терапія (ПТ) — інтенсивнісно-модульована чи брахітерапія), і отже, далі розширюють роль МРТ у досягненні дійсно індивідуального підходу до ведення конкретного пацієнта [52].

У роботі [18] вивчено вплив тазового опромінення на рівень сироваткового ПСА. Хворі отримували опромінення в сумарній дозі 50,4 Гр і вище (1,8 Гр за фракцію) і 25,0 Гр при фракціях у 5,0 Гр. Виявлено різке зростання рівня ПСА протягом перших 3 тижнів (до 3,7-кратного збільшення порівняно з початковим), в кінці курсу лікування рівень вже майже не відрізнявся, а в подальшому знижувався до 77% висхідного.

Отже, можна зазначити, що наразі існують реальні можливості достатньо впевнено диференціювати випадки захворювання, коли необхідна радикальна лікувальна допомога хворому від тих, що потребують або мінімальну терапевтичну підтримку, або ж лише регулярний періодичний огляд і консультацію.

Варіанти лікування хвороби широко варіюють від спостереження без втручання до дуже агресивної хірургії або променевої терапії, яка в даний час доступна в декількох формах. Багато дебатів існує щодо кращого або найбільш підходящого лікування для різних стадій цього захворювання.

Варіантів допомоги хворим безліч. Недавнє дослідження первинної допомоги, отриманої 11 892 чоловіками із вперше виявленим раком простати, показало, що приблизно у 7% було обране активне спостереження; у 50% — радикальна простатектомія (РПЕ); 12% — дистанційна променева терапія (ДПТ), 13% — брахітерапія (БТ), 4% — криодеструкція і 14% — андрогенна деприваційна терапія [53]. Інші методи лікування, такі як високоінтенсивний сфокусований ультразвук та фотодинамічна терапія також стають все більш доступними. Постійне вдосконалення і рефінансування цих стратегій лікування, поряд з тенденцією до раннього виявлення та зниження стадії раку передміхурової залози на момент постановки діагнозу привели до 99% відносної виживаності через 5 років після встановлення діагнозу [12]. Тим не менш, у частини пацієнтів виявлялися рецидиви пухлини, які часто підозрювали на підставі пальцевого ректального обстеження або за підвищенням ПСА в крові. МРТ може відігравати важливу роль в оцінці цих пацієнтів.

Вибір лікування залежить від кількох факторів, зокрема ймовірності точного діагнозу раку простати, ступеня гістологічної агресивності пухлини, віку і загального стану здоров'я людини, у тому числі супутніх захворювань, а також очікуваних результатів і можливих побічних ефектів, пов'язаних з різними формами лікування [54–56].

Оптимальне лікування для чоловіків з РПЗ залишається спірним з кількох причин. По-перше, можливість постановки точного діагнозу, тому що діагностична візуалізація не завжди може визначити метастатичний рак простати. По-друге, шкала Глісона, яка є одним з найбільш важливих факторів прогнозування прогресії захворювання,

є суб'єктивною і залежить від інтерпретації патологоанатомом представленого біопсійного матеріалу [57]. По-третє, скринінг на рак простати на основі ПСА не завжди є певним. По-четверте, важлива увага у виборі методів лікування приділяється якості життя [58, 59]. Нарешті, враховуючи, що більшість пацієнтів із РПЗ є чоловіками похилого віку, старіння населення робить важливим ретельно досліджувати результати лікування, тому що вони можуть мати дуже значний вплив на загальний стан здоров'я населення. В цьому сенсі саме використання великих баз даних є надзвичайно цінним і потужним джерелом для проведення епідеміологічних досліджень, тому що загальна популяція населення більш гетерогенна в порівнянні з лікарнями або центрами спостережних досліджень [60].

Оцінені результати очікувальної стратегії з селективною затримкою втручання та з використанням визначення рівня ПСА чи гістологічних ознак прогресії як показання для початку лікування клінічно локалізованого раку простати. Активне спостереження за локалізованим раком передміхурової залози низького ступеня агресивності може знизити ризик надмірного лікування клінічно незначної пухлини, зберігаючи при цьому можливість остаточної терапії для тих пацієнтів, які переводяться з плином часу в розряд високого ризику [13].

Скільки варіантів лікування локалізованого раку простати: РПЕ, БТ, ДПП, андрогенна терапія і активне спостереження [61–63].

Вивчено зв'язок хворобо-специфічної виживаності з п'ятьма стандартними методами лікування РПЗ: РПЕ, БТ, ДПП, андрогенною терапією і спостереженням без лікування протягом 6 місяців після встановлення діагнозу раку простати [60]. У дослідження були включені 10 179 чоловіків у віці 65 років і старше з випадком раку простати, діагностованим в період між 1999 і 2001 роками, і наступним спостереженням до 2005 року. Методи лікування були клінічно прийнятими варіантами терапії захворювання. У цьому популяційному дослідженні показано, що РПЕ і БТ пов'язані з поліпшенням виживаності хворих.

Одним зі стандартних методів лікування місцево-поширеного захворювання є радикальний курс ДПП, поєднаний з андрогенною супресією. Великі багатоцентрові рандомізовані досліджен-

ня в Європі [64] і Північній Америці [65] показали високу виживаність без ознак захворювання при використанні цього підходу.

БТ окремо або в комбінації з ДПП отримала широке визнання як перша лінія лікування в пацієнтів з локалізованим РПЗ [66–68].

Вивчена гостра токсичність інтенсивнісно-модульованої променевої терапії в поєднанні з андрогенною супресією у групі хворих на РПЗ високого ризику. СОД становила 68 Гр за 25 фракцій (2,72 Гр/фракція) протягом 5 тижнів. Опромінювалися передміхурова залоза і сім'яні міхурці. Одночасно отримали 45 Гр за 25 фракцій тазові лімфовузли. Для лікування пацієнтів застосовувався томотерапевтичний апарат з модуляцією інтенсивності. Прояви гострої токсичності фіксувалися щотижня протягом лікування і через 3 місяці по завершенні. Максимальна гостра токсичність була наступною: 35 % пацієнтів мали 2 клас токсичності шлунково-кишкового тракту, 6,67 % пацієнтів мали 3-й ступінь і 33,33 % 2-й ступінь сечостатевої токсичності. Після променевої терапії (ПТ) через 3 місяці прояви токсичності значно знизилися. Отже, досліджений режим поєднаної гормональної і ПТ добре переноситься хворими [69].

Була вивчена залежність доза-реакція для ПТ після простатектомії при локалізованих формах захворювання. Встановлено, що для досягнення радикального результату кращими є дози в 70 Гр і 66 Гр для сальважної ПТ (СПТ) і ад'ювантної ПТ (АПТ), відповідно [70].

АПТ (зразу після простатектомії) чи СПТ (тобто після біохімічного рецидиву) пропонуються для потенційно радикального лікування після невдалої РПЕ. Два рандомізованих дослідження продемонстрували поліпшення біохімічно безрецидивної виживаності для АПТ після РПЕ у пацієнтів з високим ступенем ризику, що визначаються як рТ3 або з позитивним хірургічним краєм [71, 72]. Роль СПТ при біохімічному рецидиві після РПЕ було також продемонстровано в численних дослідженнях [74, 75]. У двох дослідженнях АПТ, доза на ложе пухлини була 60 Гр [64] і 60–64 Гр [73]. Для СПТ Американське Товариство терапевтичної радіології та онкології на принципі консенсусу рекомендує високі дози радіації, як мінімум 64 Гр при звичайному фракціонуванні [76]. Існує достатньо доказів на підтрим-

ку ескалації дози до 78 Гр для радикальної ПТ при локалізованій пухлині передміхурової залози [77–80]. З безлічі ретроспективних досліджень післяопераційної ПТ тільки два, одне для СПТ [80] і одне для АПТ [81], показали, що дози > 64,8 Гр забезпечують ліпший біохімічний контроль в порівнянні з більш низькими дозами.

Результати дослідження показали, що гострі ректальні реакції залежать від дози і за ступенем проявів пов'язані між собою. Післяопераційна ПТ призводить до більших гострих проявів шлунково-кишкової токсичності, ніж самостійна радикальна ПТ. Для післяопераційної ПТ розумно використовувати різні обмеження дози [82].

ПТ і РПЕ є широко прийняті методи лікування клінічно локалізованого РПЗ. Хоча ці методи мають зіставні результати, велика кількість пацієнтів, які вибирають РП, в кінцевому підсумку пройдуть ПТ [83, 84] або у формі ад'ювантної або сальважної. В залежності від патологоанатомічних результатів (наприклад, екстракапсулярне проникнення, інвазія сім'яних міхурців, позитивні хірургічні краї), пацієнту, що проходить початкову первинну РПЕ, може знадобитися АПТ за або без гормональної терапії. АПТ часто призначають після РПЕ пацієнтам з високим ризиком (наприклад, екстракапсулярне проникнення, інвазія сім'яних міхурців, позитивні хірургічні краї, висока rT або високий показник Глісона) і, як було показано, задля зниження ризику метастазування і біохімічного рецидиву у чоловіків з позитивними патологоанатомічними результатами РПЕ [84]. Крім того, пацієнти, що спочатку мали РПЕ, надалі можуть піддаватися СПТ через стійке зростання ПСА як біохімічного показника рецидиву лікування. Питання про те, ПТ слід проводити негайно або відкласти на період до підвищення рівня ПСА, залишається спірним [84, 85]. Вибір між цими процедурами (єдина ПТ за або без гормональної терапії чи з первинною РПЕ плюс АПТ або СПТ за або без гормональної терапії), багато в чому залежить від їх відповідних небажаних ефектів і індивідуальних переваг.

Загальні побічні ефекти нормальних тканин як ускладнення ПТ включають ураження прямої кишки і/або сечового міхура. Як гострі, так і пізні ураження шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи після високодозної ПТ документовані. Хоча токсичність з часом може бути більш

поширена, гостра токсичність є важливим предиктором пізньої токсичності [86–90]. Гострі побічні ефекти можуть бути досить серйозними, насправді приводити до перерви запланованого курсу лікування в цілих 10% пацієнтів [91].

У роботі [92] показано, що перманентна БТ імплантами I-125 і Pd-103 з високою біологічною ефективною дозою 200 Гр дає 96,9% місцевого контролю раку передміхурової залози. Втрата місцевого контролю пухлини впливає на виживаність хворого.

Однією з важливих переваг постійної імплантації радіоактивних зерен в пухлину є дуже конформне підведення високої дози радіації в передміхурову залозу. Високі дози, як було показано, необхідні для викорінення злоякісної пухлини і зменшення ймовірності біохімічного (за рівнем ПСА) рецидиву [93, 94]. Різні схеми БТ часто використовуються для управління захворюванням в різних стадіях. Результати лікування, як правило, вимірюється за допомогою рівня біохімічного контролю [95]. Проблемою використання рівня ПСА як кінцевої точки позитивного результату лікування є те, що він не робить різниці між тими, хто з пацієнтів має системний рецидив в порівнянні місцевим. У минулому пальцеве ректальне дослідження використали для оцінки місцевого контролю. Наразі визнано, що біопсія простати є кращим методом для визначення залишкового або рецидивного місцевого захворювання [93].

В редакційній статті в «Journal of clinical oncology» Anthony Zietman [96] із Гарвардської медичної школи (2009) пише: «Те, що починалося як невелика тріщина в твердій концепції раннього виявлення і своєчасного лікування раку передміхурової залози, в даний час розширилося і поширилося. Незважаючи на недоліки, які обмежують їх інтерпретацію, нещодавно опубліковані дані рандомізованих скринінгових досліджень показують, що є тільки невелике або навіть немає зовсім поліпшення виживання протягом перших 10 років від раннього виявлення [97, 98]. В одному дослідженні також показано, що кількість пацієнтів (близько 50), які повинні бути проліковані за старими концепціями, щоб врятувати лише одне життя, тривожно висока [97]. Ці дані в час, коли медичні витрати давно визнані непомірними для нації, повинні бути посилені і реструктуровані за принципами доказовості з турботою, спрямова-

ною переважно в бік доведення ефективності. Постав істинний штурм клінічних даних і економічної реальності, в якому урологи і онкологи мають досліджувати докази, досліджувати свої душі і починати уважно дивитися на кожного нового пацієнта, питаючи, перш ніж починати щось інше, — «А чи дійсно необхідне це лікування для всіх?» Якщо це не так, і саме це часто буде відповіддю, то вони повинні бути готові вести пацієнта по шляху меншої фінансової винагороди і рішуче непопулярному активному нагляду. Навчання лікарів-резидентів на сьогоднішній день настільки зосереджено на лікуванні і культурі раннього виявлення/раннього лікування так глибоко, що не дивно, що цей зсув у мисленні досі не відображає себе в повсякденній практиці. Те, що з повагою визнано на великих нарадах та в редакційних статтях, не є повсякденною клінічною реальністю. І дійсно, у Сполучених Штатах частка чоловіків, що перебувають під консервативним наглядом, фактично знижується [99]. Пояснення, як натяк, є складним і йде корінням у конфлікт між знаннями і вірою з **тривожним відтінком економічних інтересів**. Настав час медицини, заснованої на сумлінні (conscience-based medicine)».

Здається розумним услухатися до цих слів і почути їх.

Цитована література

1. Koutros S., Cross A. J., Sandler D. P., Hoppin J. A., Ma X. et al. Meat and Meat Mutagens and Risk of Prostate Cancer in the Agricultural Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17(1): 80–87
2. Halcyon G., Skinner and Schwartz G. G. Serum Calcium and Incident and Fatal Prostate Cancer in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2008; 17(9): 2302–2305.
3. Giovannucci E., Liu Y., Stampfer M. J., and Willett W. C. A Prospective Study of Calcium Intake and Incident and Fatal Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15(2): 203–210.
4. Platz E. A., Till C., Goodman Ph. J., et al. Men with Low Serum Cholesterol Have a Lower Risk of High-Grade Prostate Cancer in the Placebo Arm of the Prostate Cancer Prevention Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009; 18(11): 2807–2813.
5. Ahn J., Lim U., Weinstein S. J., et al. Prediagnostic Total and High-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 2009; 18(11): 2814–2821.
6. Kasper J. S. and Giovannucci E.. A Meta-analysis of Diabetes Mellitus and the Risk of Prostate Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006; 15(11): 2056–2062.
7. Weinstein S. J., Mackrains K., Stolzenberg-Solomon R. Z., et al. Serum Creatinine and Prostate Cancer Risk in a Prospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009; 18(10): 2643–2649.
8. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics 2010. *CA Cancer J Clin*, 2010; 60(5): 277–300.
9. American Cancer Society. *Cancer facts and figures*, 2007. Atlanta, GA: ACS; 2007.
10. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. *Cancer statistics*, 2007. *CA Cancer J Clin*, 2007; 57: 43–66.
11. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada, National Cancer Institute of Canada. *In: Canadian cancer statistics*. Toronto: National Institute of Cancer; 2008.
12. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. *Cancer statistics*, 2010. *CA Cancer J Clin*, 2010; 60(5): 277–300. [Published correction appears in *CA Cancer J Clin*, 2011; 61(2): 133–134.]
13. Franks L.M. *Proceedings: Etiology, epidemiology, and pathology of prostatic cancer*. *Cancer*, 32: 1092–1095, 1973.
14. Hultlund B. *Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series*. *Scand J Urol Nephrol*, 14: 29–35, 1980.
15. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P., et al. *Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia*. *Pathol Res Pract*, 1995; 191(9): 838–841.
16. Walsh P.C., De Weese T.L., Eisenberger M.A. *Clinical practice: localized prostate cancer*. *N Engl J Med*, 2007; 357(26): 2696–2705.
17. American Cancer Society. *Prostate cancer*. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 1999.
18. McNaughton-Collins M., Ransohoff D.F., Barry M.J. *Early detection of prostate cancer: serendipity strikes again*. *JAMA*, 1997; 278: 1516–1519.
19. Choo R., Klotz L., Danjoux C. et al. *Feasibility study: Watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression*. *J Urol*, 167: 1664–1669, 2002
20. Klotz L., *Active surveillance for prostate cancer: For whom?* *J Clin Oncol*, 23: 8165–8169, 2005.
21. Vargas H. A., Wassberg C., Akin O., Hricak H. *MR Imaging of Treated Prostate Cancer*. *Radiology*, 2012; 262: 26–42.
22. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. *N Engl J Med*, 2009; 360(13): 1320–1328.
23. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J., et al. *Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study*. *N Engl J Med*, 360: 1320–1328, 2009.
24. Draisma G., Boer R., Otto S.J., et al. *Lead times and overtreatment due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*. *J Natl Cancer Inst*, 2003; 95(12): 868–878.
25. Kvele R., Muller B., Wahlqvist R. et al. *Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study*. *BJU Int*, 2009; 103(12): 1647–1654.
26. Divrik R.T., Eroglu A., Sahin A., Zorlu F., Ozen H. *Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens*. *Urol Oncol*, 2007; 25(5): 376–382.
27. Tomioka S., Nakatsu H., Suzuki N., Murakami S., Matsuzaki O., Shimazaki J. *Comparison of Gleason grade and score between preoperative biopsy and prostatectomy specimens in prostate cancer*. *Int J Urol*, 2006; 13(5): 555–559.
28. Rajinikanth A., Manoharan M., Soloway C.T., Civantos F.J., Soloway M.S. *Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years*. *Urology*, 2008; 72(1): 177–182.
29. Kilpelainen T.P., Tammela T.L.J., Maattanen L., et al. *False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial*. *British Journal of Cancer*, 2010, 102, 469 – 474.
30. Benson M.C., McMahon D.J., Cooner W.H., Olsson C.A. *An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate specific antigen and prostate specific antigen density*. *World J Urol*, 1993; 11: 206–213.
31. Lee F., Torp-Pedersen S.T., Siders D.B. et al. *Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma*. *Radiology*, 1989; 170: 609–615.

32. Lee F., Littrup P.J., Torp-Pedersen S.T. et al. Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology*, 1988; 168: 389–394.
33. Lee F., Littrup P.J., Loft-Christensen L. et al. Predicted prostate specific antigen results using transrectal ultrasound gland volume: differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Cancer*, 1992; 70: 211–220.
34. Lee F., Littrup P.J. The role of digital rectal examination, transrectal ultrasound, and prostate specific antigen for the detection of confined and clinically relevant prostate cancer. *J Cell Biochem Suppl*, 1992; 16: 69–73.
35. D'Amico A.V., Chen M., Roehl K. et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med*, 351: 125–135, 2005
36. Sengupta S., Myers R.P., Slezak J.M., et al: Preoperative prostate-specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J Urol*, 174: 2191–2196, 2005
37. Patel D.A., Presti J.C.Jr, McNBeal J.E. et al. Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 23: 6157–6162, 2005
38. D'Amico A.V., Renshaw A.A., Sussman B. et al. Pre-treatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA*, 294: 440–447, 2005
39. Cornud F., Belin X., Piron D. et al. Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for non-palpable lesions. *Urology*, 1997; 49: 709–715
40. Halpern E. J., Rosenberg M., Gomella L. G. Prostate Cancer: Contrastenhanced US for Detection. *Radiology*, 2001; 219: 219–225.
41. Lawton C.A., Grignon D., Newhouse J. H. et al. Prostatic Carcinoma. *RadioGraphics*, 1999; 19: 185–203.
42. Perrotti M., Kaufman R.P. Jr, Jennings T.A., et al. Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol*, 1996; 156: 106–109.
43. Huch Boni R.A., Boner J.A., Debatin J.F., et al. Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods. *Clin Radiol*, 1995; 50: 593–600.
44. Giri P.G., Walsh J.W., Hazra T.A., Texter J.H., Kontz W.W. Role of computed tomography in the evaluation and management of carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8: 283–287.
45. Chelsky M.J., Schnall M.D., Seidmon E.J., Pollack H.M. Use of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. *J Urol*, 1993; 150 (Pt 1): 391–395.
46. Jager G.J., Barentsz J.O., de la Rosette J.J., Rosenbusch G. Preliminary results of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. *Radiologe*, 1994; 34: 129–133.
47. McSherry S.A., Levy F., Schiebler M.L., Keefe B., Dent G.A., Mohler J.L. Preoperative prediction of pathological tumor volume and stage in clinically localized prostate cancer: comparison of digital rectal examination, transrectal ultrasonography, and magnetic resonance imaging. *J Urol*, 1991; 146: 85–89.
48. Chefchaoui M.C., Flam T., Cornud F., et al. Results of endorectal MRI in local staging of prostatic cancer: correlation with specimens from prostatectomy — apropos of 47 cases. *J Urol*, 1996; 102: 51–55.
49. Bartolozzi C., Menchi I., Lencioni R., et al. Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. *Eur Radiol*, 1996; 6: 339–345.
50. Bates T.S., Cavanagh P.M., Speakman M., Gillatt D.A. Endorectal MRI using a 0.5 T mid-field system in the staging of localized prostate cancer. *Clin Radiol*, 1996; 51: 550–553.
51. Kuligowska E., Barish M. A., Fenlon H. M., Blake M. Predictors of Prostate Carcinoma: Accuracy of Gray-Scale and Color Doppler US and Serum Markers. *Radiology*, 2001; 220: 757–764.
52. Claus F. G., Hricak H., Hattery R. R. Pretreatment Evaluation of Prostate Cancer: Role of MR Imaging and ¹HMR Spectroscopy. *RadioGraphics*, 2004; 24: S167–180.
53. Cooperberg M.R., Broering J.M., Carroll P.R. Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010; 28(7): 1117–1123.
54. Potters L., Klein E.A., Kattan M.W. et al. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*, 2004; 71: 29–33.
55. Ciezki J.P., Klein E.A., Angermeier K. et al. A retrospective comparison of androgen deprivation (AD) vs. no AD among low-risk and intermediate-risk prostate cancer patients treated with brachytherapy, external beam radiation therapy, or radical prostatectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 60: 1347–1350.
56. Roemeling S., Roobol M.J., Postma R. et al. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol*, 2006; 50: 475–482.
57. Bracarda S., de Cobelli O., Greco C. et al. Cancer of the prostate. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 56: 379–396.
58. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early CaP. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977–1984.
59. Steineck G., Helgesen F., Adolfsson J. et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*, 2002; 347: 790–796.
60. Zhou E. H., Ellis R. J., Cherullo E., Colussi V., Fang Xu, Wei-Dong Chen et al. Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys*, Vol. 73, No. 1, pp. 15–23, 2009.
61. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G., et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol*, 2007; 177: 2106–2131.
62. Wilt T.J., Macdonald R., Rutks I. et al. Systematic review: The comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*, 2008; 148: 435–448.
63. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998; 280: 969–974.
64. Bolla M., Collette L., Blank L., et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): A phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103–106.
65. Hanks G.E., Pajak T.F., Porter A. et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: The radiation therapy oncology group protocol 92-02. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 3972–3978.
66. Sylvester J.E., Blasko J.C., Grimm P.D. et al. Ten-year biochemical relapse-free survival after external beam radiation and brachytherapy for localized prostate cancer: The Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003; 57: 944–952.
67. Potters L., Morgenstern C., Calugaru E. et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 2005; 173: 1562–1566.
68. Zelefsky M.J., Yamada Y., Fuks Z. et al. Long-term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: Impact of dose escalation on biochemical tumor control and distant metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 71: 1028–1033.
69. Pervez N., Small C., Mackenzie M. et al. acute toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated intensity-modu-

- lated radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 1, pp. 57–64, 2010.
70. King C. R., Kapp D. S. Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No. 2, pp. 346–350, 2008.
71. Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomized controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 2005; 366: 572–578.
72. Thompson I.M., Tangen C.M., Paradelo J. et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized trial. *JAMA*, 2006; 296: 2329–2335
73. Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W. et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 2035–2041.
74. Hayes S.B., Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 8204–8211.
75. Cox J.D., Gallagher M.J., Hammond E.H. et al. for the ASTRO Consensus Panel. Consensus statement on radiation therapy of prostate cancer: Guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising PSA levels after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 1155–1163.
76. Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. et al. Prostate cancer radiation dose–response: Results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 53: 1097–1105.
77. Zietman A.L., DeSilvio M.L., Slater J.D. et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: A randomized controlled trial. *JAMA*, 2005; 294: 1233–1239.
78. Eade T.N., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al. What dose of external beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 682–689.
79. Zelefsky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B. 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.
80. Valicenti R.K., Gomella L.G., Ismail M. et al. Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42: 501–506.
81. Anscher M.S., Clough R., Dodge R. Radiotherapy for a rising PSA after radical prostatectomy: The first 10 years. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48: 369–375.
82. Cheng J. C., Schultheiss T. E., Nguyen K. H., Wong J. Y. C. Acute toxicity in definitive versus postprostatectomy image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 71, No. 2, pp. 351–357, 2008
83. Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D. et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1–T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 58: 25–33.
84. Swanson G.P., Hussey M.A., Tangen C.M. et al. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 2225–2229.
85. Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*, 2005; 366: 572–578.
86. Skwarchuk M.W., Jackson A., Zelefsky M.J., et al. Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): Multivariate analysis and dose-response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 47: 103–113.
87. Kupelian P.A., Reddy C.A., Carlson T.P. et al. Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer: Absolute or relative rectal volume? *Cancer J*, 2002; 8: 62–66.
88. O'Brien P.C., Franklin C.I., Poulsen M.G. et al., for the Trans-Tasman Radiation Oncology Group. Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: Longer term follow-up of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 54: 442–449.
89. De Meerleer G., Vakaet L., Meersschout S. et al. Intensitymodulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer: Acute toxicity in 114 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 60: 777–787.
90. Schultheiss T.E., Lee W.R., Hunt M.A. et al. Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 3–11.
91. Yeoh E.E., Botten R., Russo A. et al. Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 47: 915–924.
92. Stone N. N., Stock R. G., Cesaretti J. A., Unger P. Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 2, pp. 355–360, 2010.
93. Stone N.N., Stock R.G., Unger P. Intermediate-term biochemical and local control following I-125 brachytherapy for prostate cancer. *J Urol*, 2005; 173: 803–807.
94. Stock R.G., Cahlon O., Cesaretti J. et al. Combined modality treatment in the management of high risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004; 59: 1352–1359.
95. Cox J.D., Grignon D.J., Kaplan R.S. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 1035–1041.
96. Zietman A. Evidence-Based Medicine, Conscience-Based Medicine, and the Management of Low-Risk Prostate Cancer. *J. clin oncology*, 2009, 24, 4935–4936.
97. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al: Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*, 360: 1320–1328, 2009.
98. Andriole G.L., Crawford E.D, Grubb R.L. et al: Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N Engl J Med*, 360: 1310–1319, 2009.
99. Cooperberg M.R, Lubeck D.P, Meng M.V. et al: The changing face of low-risk prostate cancer: Trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol*, 22:,2141–2149, 2004.

Надходження до редакції 13.04.2013.

Прийнято 14.05.2013.

Адреса для листування:

Пилипенко Микола Іванович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України,
вул. Пушкіньська, 82, Харків, 61024, Україна