

ФГБУ «НИИ ОНКОЛОГИИ
им. Н.Н. ПЕТРОВА»
Министерства
здравоохранения
Российской Федерации,
г. Санкт-Петербург

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ВЗГЛЯД ХИРУРГА

А.К. Носов

**Надлежащим образом
выполненная радикальная
простатэктомия
у правильно отобранных
больных РПЖ низкого и
среднего риска
обеспечивает общую
выживаемость 94-98%
через 10 лет наблюдения
и отсутствие
биохимического рецидива
у 60-75% больных.
При высоком риске
вероятность
биохимического рецидива,
повторной терапии,
метастазирования и
смерти от РПЖ
значительно выше...**

*«Старение человека неизменно приводит
к фатальному исходу, рак простаты – лишь иногда».*

W. Gifford-Jones

Рак предстательной железы (РПЖ) – важная общественная проблема. Прогрессирование заболевания неблагоприятно влияет на качество жизни больных, уносит много человеческих жизней и требует немалых затрат. Мы не знаем, приведут ли в конечном счете приложенные усилия к снижению смертности от РПЖ, но продолжаем надеяться на это. Надежду питают достижения двух последних десятилетий. Активное использование программы раннего выявления РПЖ в США и странах Европы (1991-2006 гг.) позволило снизить число впервые выявленных больных с метастазами до 4%, а в 80% заболевание носит клинически локализованный характер. Значительно выросшая заболеваемость РПЖ и перераспределение стадий увеличили число пациентов, которым показано локальное лечение: радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия, крио- и тепловая абляция. В последнее время активно обсуждается вопрос о том, что далеко не все больные с клинически локализованным раком предстательной железы нуждаются в активной терапии. Многие больные могут оставаться без лечения долгие годы, не испытывая на себе осложнений вышеперечисленных методов лечения. К сожалению, до сих пор мы не обладаем убедительными критериями отбора таких пациентов.

Так ли хороши наши успехи?

*«Существует три вида лжи:
ложь, ужасная ложь и статистика».*

Benjamin Disrael

Ранняя диагностика и совершенствование локальных и системных методов лечения РПЖ позволили за последние 20 лет снизить смертность от этого заболевания в США на 40%, а в странах Европы на 20-30%. Однако, сравнение произведено с пиковым уровнем смертности, зарегистрированным в 90-х годах. При этом не учитывается, что с конца 70-х годов на фоне внедрения программ раннего выявления этого заболевания был отмечен рост уровня смертности от РПЖ до 10% в год параллельно с резким подъемом уровня заболеваемости. До настоящего времени снижение уровня смертности не достигло показателей до «пикового» периода. Таким образом, на сегодняшний день ни раннее выявление, ни совершенствование методов лечения не привели к убедительному снижению уровня смертности от РПЖ.

Динамика этого показателя в России повторяет этапы, которые проходили страны, где программы раннего выявления были активно внедрены еще в 80-е годы. В настоящее время мы находимся в фазе роста уровня заболеваемости и смертности от РПЖ. Динамика грубых показателей заболеваемости РПЖ в Санкт-Петербурге с 1990 по 2010 г. демонстрирует рост более чем в 4 раза с 10,4 до 45,4 случаев заболеваний на 100 000 населения. Показатели смертности за этот же период продемонстрировали прирост на 107,37% с 9,5 до 19,7 случаев заболеваний на 100 000 населения. Однако, если за рубежом эта программа позволила быстро достигнуть смещения стадий в сторону локализованных форм, то в России, в частности, в Санкт-Петербурге, ситуация меняется медленно. За период

с 2002 по 2005 г. локализованные формы составили 34,3%, местнораспространенные – 32%, пациенты с метастатическим процессом составляли 21,6%, а у 11,1% стадирование вовсе не проводилось. За период 2006-2008 г. число метастатических форм снизилось всего на 10% за счет выявления ранних форм РПЖ – 44%, остальные показатели остались без динамики. Показатели смертности в эти периоды времени неуклонно росли [1].

Возможно, подобная динамика обусловлена тем, что система здравоохранения и врачи в первое время значительного роста заболеваемости не готовы к адекватному оказанию медицинской помощи этим пациентам, и порой некорректное лечение приводит к ранней гибели больных. С совершенствованием локальных методов лечения, появлением новых системных подходов (расширение спектра лекарственного лечения) ситуация постепенно выравнивается, но мы до сих пор не знаем, приведет ли это к снижению смертности в сравнении с периодом до активного выявления и лечения этих больных.

Методы ранней диагностики РПЖ постоянно развиваются, но чересчур активное выявление заболевания требует больших затрат и иногда приводит к ненужному лечению ряда больных; их болезнь может оставаться бессимптомной, не прогрессируя длительное время. Результаты вскрытия умерших от других причин продемонстрировали наличие латентного РПЖ у мужчин старше 50 лет в 30%, а в возрасте старше 70 лет у 70% [2].

Популяционный скрининг до сих пор не доказал своей эффективности в снижении смертности больных от РПЖ. Опубликованные итоги двух крупных рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности скрининга, продемонстрировали противоречивые результаты, что не позволило сделать окончательный вывод о его целесообразности.

Исследование, выполненное в США в 1993-2001 гг., включавшее 76 693 пациентов, не доказало снижения смертности от РПЖ в группе ежегодного скрининга в сравнении с контрольной группой. Смертность составила 2 случая на 10 тысяч человеко-лет в группе скрининга и 1,7 в группе контроля [3].

Другое исследование, проведенное в Европе, было закончено в 2006 г. и включило в себя данные по 162 243 мужчинам в возрасте 55-69 лет. Для того, чтобы предотвратить одну смерть от РПЖ, необходимо было провести скрининг у 1410 мужчин и пролечить 48 дополнительных больных. Исследователи пришли к выводу, что ПСА-скрининг снизил уровень смертности на 20%, но сопровождался высоким риском гипердиагностики [4].

Поэтому, в настоящее время применение популяционного ПСА-скрининга считается нецелесообразным. Вместо этого следует использовать раннюю диагностику, основанную на информировании мужского населения. Такая тактика, возможно, позволяет снизить частоту выявления незначимых опухолей, которая сегодня в странах, где активно проводятся программы раннего выявления РПЖ, варьирует между 11 и 16% [5, 6]. Вероятность определения клинически незначимого РПЖ в Санкт-Пе-

тербурге в соответствии с данными канцеррегистра должна быть ничтожно мала, так как в первой стадии заболевание выявляется только в 6,7% [1]. В связи с этим говорить об ограничении раннего выявления РПЖ в Санкт-Петербурге или основывать его на информированном выборе пациента в настоящий период преждевременно. Директивно врач первичного приема должен направлять всех мужчин старше 50 лет для исследования крови на ПСА, а зафиксировав его повышение более 4 нг/мл, настоятельно рекомендовать биопсию предстательной железы в специализированном онкологическом учреждении. Тогда через несколько лет мы сможем говорить о значительном росте доли пациентов с локализованными стадиями РПЖ низкого и среднего риска и о возможности проведения им неинвазивного или малоинвазивного лечения: активного мониторинга, выжидательной тактики, фокального лечения или модифицированной лучевой терапии. В настоящее время абсолютное большинство пациентов с впервые выявленным РПЖ без метастазов в нашем регионе имеют средний или высокий риск рецидива после локальных методов лечения, что требует активной хирургической или радиологической тактики, а часто — комбинированного подхода.

Нуждаются ли больные ранними стадиями РПЖ в РПЭ?

«Литтократ – не навреди. Это огромная проблема, стоящая перед врачами, которые лечат больных раком простаты». W. Gifford-Jones

Риск заболеть РПЖ составляет 17%, а умереть от этого заболевания – только 3%. Латентный период от выявления опухоли при скрининге до клинических проявлений составляет 10 лет [7]. Через 20 лет наблюдения смертность от нелеченого или не выявленного при скрининге высоко и умеренно дифференцированного РПЖ не превышает 10% [8]. Можно предположить, что большинство мужчин, заболевших РПЖ, могут не оперироваться и не облучаться, оставаясь под наблюдением лечащего врача, избегая осложнений радикального локального лечения.

До внедрения ПСА в диагностику РПЖ проведено два рандомизированных исследования, в которых сравнили эффективность хирургического лечения с выжидательной тактикой (ВТ). В первом - Исследовательская группа Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (Объединенная исследовательская группа по вопросам урологии Управления по делам бывших военнослужащих) в 1967–1975 гг. провела рандомизированное исследование 142 пациентов с клинически локализованным РПЖ. Полученные результаты были недостоверны для сравнения эффективности этих методов лечения [9].

Во втором исследовании – скандинавская группа Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4 (SPCG-4) рандомизировала пациентов с клинической стадией T1–T2 в группы ВТ (348) и РПЭ (347). Через 12 лет наблюдения отмечены преимущества в группе РПЭ, в уровне специфической смертности на 5,4% и в частоте появления метастазов на 6,7% [10]. Было продемонстрирова-

но значительное преимущество РПЭ перед ВТ, но только у 5% участников был диагностирован РПЖ с использованием ПСА теста. Таким образом, у большинства больных при пальцевом ректальном исследовании определялось пальпируемое образование в предстательной железе, что часто связано с местным распространением опухоли.

В настоящее время опубликованы результаты контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial: VA/NCI/AHRQ Cooperative Studies Program 407 (PIVOT) [11]. Больные, включенные в это исследование, представляют более репрезентативную выборку мужчин, чем в исследовании SPCG-4. У всех пациентов РПЖ был диагностирован в результате определения уровня ПСА в сыворотке крови, что соответствует современным требованиям. Исследование также посвящено сравнению эффективности РПЭ и ВТ при лечении пациентов с клинически локализованным РПЖ с различным риском развития рецидива заболевания после хирургического лечения. Вероятность развития рецидива определялась в зависимости от уровня ПСА, степени дифференцировки опухоли и стадии заболевания. Низкий риск - ПСА менее 10 нг/мл, Глисон 6 и менее и стадия T1a-c и T2a; средний риск - ПСА 10,0-20,0 нг/мл или Глисон 7 или стадия T2b; высокий риск - ПСА более 20,0 нг/мл или Глисон более 7 или стадия T2c - T3a. В 1994–2002 гг. в исследование был включен 731 пациент с медианой возраста 67 лет и ПСА - 7,8 нг/мл (среднее значение 10,2 нг/мл). У 75% пациентов была клиническая стадия T1c. Больные РПЖ низкого риска составили 40%, среднего — 34% и высокого - 21%. Период наблюдения составил 15 лет, главной целью исследования была оценка смертности в отобранных группах больных.

На основании полученных данных исследователи сделали вывод, что среди всех отобранных больных РПЭ не редуцирует смертность от РПЖ и общую смертность по сравнению с группой ВТ. За период наблюдения в группе РПЭ умер 171 (47,0%) больной, в группе ВТ 183 (49,9%). Абсолютный риск снижения общей смертности составил 2,9%. За период наблюдения от РПЖ и последствий его лечения умерло 5,8% прооперированных больных и 8,4% в группе наблюдения. Различия в группах было статистически незначимо ($P=0,09$), при этом абсолютный риск снижения смертности составил 2,2%. Статистически незначимое 3,0% снижение смертности непосредственно от РПЖ у прооперированных больных отмечалось как в период первых 4 лет, так и при 12-летнем наблюдении ВТ - 4,4% и РПЭ - 7,4%. Продemonстрировано достоверное различие в уровне костного метастазирования, которое отмечено у 4,7% больных из группы РПЭ и в 10,6% при ВТ.

Важные результаты получены при анализе смертности больных РПЖ в зависимости от прогностических групп. Достоверно значимое снижение уровня общей смертности после хирургического лечения по сравнению с ВТ зарегистрировано только у пациентов группы среднего риска — снижение смертности составило 31%,

а абсолютный риск снижения смертности составил 12,6%. У пациентов высокого риска в группе РПЭ абсолютный риск снижения общей смертности составил 6,7%, но различия были статистически незначимы. В противоположность результатам, полученным для больных высокого и среднего риска, у пациентов низкого риска отмечено статистически недостоверное увеличение смертности на 15%.

Смертность вследствие РПЖ у больных в группе РПЭ с ПСА более 10 нг/мл была значимо ниже, чем у мужчин, находящихся под наблюдением (5,6% и 12,8%; $P=0,02$). То же было характерно и для пациентов высокого риска (9,1% и 17,5%; $P=0,04$). Различия были незначимы у больных с уровнем ПСА менее 10 нг/мл и у больных РПЖ низкого или среднего риска.

Исходя из вышесказанного, следует, что основными кандидатами для РПЭ являются больные РПЖ среднего риска с ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет.

РПЭ также показана и пациентам высокого риска, но для тех, у кого по данным послеоперационного патоморфологического исследования выявляется экстракапсулярное распространение опухоли (T3a-vN0M0) или поражение регионарных лимфатических узлов, предпочтительно комбинированное лечение с адъювантной или отсроченной дистанционной лучевой терапией или адъювантной гормонотерапией. Эффективность адъювантной лучевой терапии после РПЭ продемонстривали Thompson I.M. и соавт. в 2009 г., которые опубликовали результаты исследования, включавшего 431 больного РПЖ стадии pT3a-vN0M0. Пациентов рандомизировали в группу адъювантной ЛТ (60-64 Гр) и в группу наблюдения. Показатели выживаемости без метастазирования и общей выживаемости были значительно выше при проведении адъювантной ЛТ. Выживаемость без метастазов составила 93 из 214 в группе адъювантной лучевой терапии и 114 из 211 в группе только хирургического лечения. Выживаемость была достоверно лучше у пациентов с адъювантным лечением — умерло 88 из 214 больных и 110 из 211 [12]. Адъювантная гормональная терапия после РПЭ необходима у пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов, что приводит к значимому увеличению общей выживаемости [13].

Пациенты низкого риска могут выбирать выжидательную тактику или малоинвазивные аблативные методы лечения. К сожалению, как уже сказано выше, таких пациентов в Санкт-Петербурге чрезвычайно мало, что обусловлено низким уровнем раннего выявления РПЖ. У абсолютного большинства специалистов отсутствует опыт адекватного стадирования, определения группы риска и консервативного ведения таких больных. В связи с этим выжидательную тактику и малоинвазивные методики в нашем регионе можно рекомендовать только в специализированных центрах в рамках клинических этически одобренных исследований.

Осложнения локального лечения

«Дьявол, которого вы не знаете, может быть ужасен осложнениями, возникающими вследствие лечения, такими как импотенция или недержание мочи... Недержание мочи часто скрывается, потому что человек, который мочится в штаны, намного более сознателен и смущается, чем хирург, который его оперировал».

W. Gifford-Jones

Естественно, что при РПЭ возможны осложнения, характерные для любой операции (кровотечение, раневая инфекция, плохое заживление раны, боли и т.д.). Часто при оценке безопасности оперативного лечения РПЖ о них забывают и говорят только о специфических проблемах: эректильной дисфункции (ЭД) и недержании мочи (НМ). В свете хороших результатов ВТ у больных РПЖ оценка общехирургических осложнений приобретает большое значение в выборе тактики ведения больного. В цитируемом ранее исследовании PIVOT зафиксирован значимый спектр хирургических проблем, которые существенно влияют на качество жизни пациентов (табл.1).

Частота ЭД по данным различных авторов составляет от 15 до 80%. ЭД развивается из-за повреждения сосудисто-нервных пучков, которые проходят по боковым поверхностям предстательной железы и управляют процессами эрекции. Во время операции, даже при нейросохраняющей технике, уберечь их от повреждения зачастую не удастся. НМ в первые несколько недель после удаления мочевого катетера имеет место практиче-

ски у всех пациентов. Через 6 месяцев после операции НМ сохраняется у 20-40% больных, а через 1 год после операции у 10-12% пациентов. В исследовании PIVOT получены сравнительные данные развития специфических осложнений у больных с РПЭ и ВТ (табл.2).

Несмотря на большой перечень возможных осложнений, 73% прооперированных больных удовлетворены качеством жизни после РПЭ, а 98% из них согласились бы перенести ее вновь [14]. Современная конформная лучевая терапия и брахитерапия реже РПЭ, вызывают расстройства эрекции и недержание мочи. Вероятность сохранения эректильной функции через 1 год после брахитерапии составляет 76%, 60% после брахитерапии в комбинации с ДЛТ, 55% после ДЛТ, 34% после нервосберегающей РПЭ и 25% после стандартной РПЭ. При включении в анализ только исследований с периодом наблюдения > 2 лет (т.е. без брахитерапии) вероятность сохранения половой функции составила 60%; 52%; 25% и 25% соответственно [15]. Однако облучение является причиной радиационного поражения тканей органов, лежащих в непосредственной близости от предстательной железы. Учащенные, болезненные мочеиспускания (2-5%), макрогематурия (3-5%), расстройства стула (3-6%) и кровотечения из прямой кишки (3%), отечность ног (1,5%), значительное увеличение риска развития вторичных опухолей прямой кишки и мочевого пузыря (0,16%) делают качество жизни больных после лучевой терапии хуже, чем после РПЭ.

До сих пор в Санкт-Петербурге и северо-западном регионе практически невозможно провести современную лучевую терапию РПЖ. Это связано с отсутствием

Таблица 1.

Ранние (30 суток) общехирургические осложнения РПЭ в исследовании PIVOT

Осложнения	Пациенты (N=280) (%)
Все осложнения	60 (21,4)
Пневмония	2 (0,7)
Общие инфекции	12 (4,3)
Мочевая инфекция	7 (2,5)
Сепсис	3 (1,1)
Тромбоз глубоких вен Н/К	2 (0,7)
Инсульт	1 (0,4)
Тромбоэмболия легочной артерии	2 (0,7)
Инфаркт миокарда	3 (1,1)
Почечная недостаточность/диализ	1 (0,4)
Повреждение прямой кишки	3 (1,1)
Повторные хирургические вмешательства	7 (2,5)
Кровотечение с гемотрансфузией	6 (2,1)
Сохранение уретрального катетера более 30 дней	6 (2,1)
Смерть	1 (0,4)
Другие	28 (10,0)

Таблица 2.

Специфические осложнения после РПЭ в исследовании PIVOT

Дисфункции	РПЭ	ВТ	Значимость
Недержание мочи	9/287 (17.1%)	18/284 (6.3%)	<0.001
Эректильная дисфункция	231/285 (81.1%)	124/281 (44.1%)	<0.001
Нарушение функции детрузора	35/286 (12.2%)	32/282 (11.3%)	0.74

в большинстве онкологических стационаров соответствующего оборудования, а там, где в последние годы идет активное его обновление, не хватает опытных радиологов. При этом мы имеем достаточно много урологических отделений, в которых выполнены сотни РПЭ. Это в основном операции открытым доступом; нам не хватает «Да Винчи» и лапароскопического оборудования, но результаты хирургического лечения мало зависят от вида доступа. Только высочайшая квалификация и опыт хирурга имеют решающее значение для того, насколько удачно пройдет послеоперационная реабилитация и насколько полноценной будет жизнь пациента после РПЭ [16].

Что же выбрать?

«... среди богатого выбора лечебных вмешательств нет достоверно лучшего для всех. Ни я, ни кто-то другой не знает, что является лучшим лечением рака простаты. Необходима мудрость Соломона, чтобы ответить на этот вопрос».
W. Gifford-Jones

Большинство исследований последних лет показывают, что надлежащим образом выполненная радикальная простатэктомия у правильно отобранных больных РПЖ низкого и среднего риска обеспечивает 10-летнюю общую выживаемость на уровне 94-98% и отсутствие биохимического рецидива у 60-75% больных при тех же сроках наблюдения. Далеко не у всех пациентов с высоким риском наблюдается одинаково неблагоприятный прогноз после РПЭ. Общая 10-летняя выживаемость этих больных составляет 60-77%, а без биохимического реци-

дива остаются 43-57%. Эти показатели превосходят результаты самостоятельной лучевой терапии и не уступают результатам лучевой терапии в сочетании с гормональным лечением [15].

Две статьи, помещенные в этом журнале, призваны продолжить историческую дуэль между хирургией и лучевой терапией локализованного РПЖ. Несмотря на то, что до настоящего времени отсутствуют результаты рандомизированных исследований сравнения этих методов лечения, на сегодняшний день разногласия исчерпаны – оба метода одинаково плохи, и нет повода выяснять, какой из них хуже. До сих пор можно руководствоваться консенсусом Национальных институтов здравоохранения США, принятым в 1988 г. [17]. Наружное облучение обеспечивает больным РПЖ такую же продолжительность жизни, как и хирургическое лечение; при этом качество жизни больных после ДТТ, как минимум, не хуже, чем после РПЭ.

Выводы

В Санкт-Петербурге необходимо активно развивать программу раннего выявления РПЖ.

В нашем регионе РПЭ остается методом выбора у большинства больных клинически локализованным РПЖ любой группы риска.

Пациентам высокого риска до начала лечения необходимо сообщить о возможности комбинированного лечения при выявлении неблагоприятных послеоперационных патоморфологических характеристик опухоли: при наличии стадии Т3, положительного хирургического края оправдано назначение адъювантной ЛТ, а в случае метастатического поражения лимфатических узлов – адъювантная гормональная терапия.

Список литературы

1. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2010 год, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). – 2011 – СПб.
2. Coley C.M., Barry M.J., Fleming C., Mulley A.G. Early detection of prostate cancer // Prior probability and effectiveness of tests. Ann. Intern. Med. – 1997 – Vol.126 – P.394-406.
3. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. et al. for the PLCO Project Team. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial // New Engl. J. Med. – 2009 – Vol.360(13) – P.1310-1319.
4. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study // New Engl. J. Med. – 2009. – Vol.360. – №13. – P.1320-1328.
5. Oesterling J.E., Suman V.J., Zincke H., Bostwick D.G. PSA-detected (clinical stage T1c or B0) prostate cancer. Pathologically significant tumors // Urol. Clin. North Am. – 1993. – Vol.20(4). – P.687-693.
6. Epstein J.I., Walsh P.C., Brendler C.B. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1A and T1B) and on needle biopsy (stage T1C) // J. Urol. – 1994. – Vol.152. – P.1721-1729.
7. Draisma G., Boer R., Otto S.J. et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for prostate cancer // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol.95. – №12. – P.868-878.
8. Klotz L. Active surveillance for favorable-risk prostate cancer: who, how and why? // Nat. Clin. Pract. Oncol. – 2007. – Vol.4. – №12. – P.692-698.
9. Iversen P., Madsen P.O., Corle D.K. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study // Scand. J. Urol. Nephrol. Suppl. – 1995. – Vol.172. – P.65-72.
10. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Filn F. et al. Scandinavian prostate cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial // J. Natl. Cancer Inst. – 2008. – Vol.100. – №16. – P.1144-1154.

11. *Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al.* Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol.367. – №3 – P.203-213.
12. *Thompson I.M., Tangen C.M., Paradelo J.* Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial // *J.Urol.* – 2009. – Vol.181. – №3 – P.956-962.
13. *Messing E.M., Manola J., Yao J. et al.* Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol.7. – №6. – P.472-479.
14. *Hodzic J., Jedrusik P., Reckwitz T. et al.* Quality of life following radical prostatectomy // *Aktuel. Urol.* – 2003. – Vol.34. – №5 – P.337-340.
15. *Nilsson S., Norlen D.J., Widmark A.* A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer // *Acta Oncol.* – 2004. – Vol.43(4). – P.316-381.
16. *Downs T.M., Sadetsky N., Pasta D.J. et al.* Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer — data from CaPSURE // *J. Urol.* – 2003. – Vol.170. – №5. – P.1822-1827.
17. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel (no authors listed) // *NCI. Monogr.* – 1988. – P.3-6.