

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ ПО ПОВОДУ ЛОКАЛИЗОВАННОГО И МЕСТНО РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В. Н. Григоренко, С. Н. Шамраев, Р. О. Данилец, А. В. Бардин, А. Ю. Гурженко, Л. В. Перета

Институт урологии НАМН Украины, г. Киев,
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького МЗ Украины,
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

FAR REMOTE RESULTS OF RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENTS, SUFFERING LOCALIZED AND LOCALLY ADVANCED PROSTATIC CANCER

V. N. Grigorenko, S. N. Shamrayev, R. O. Danilets, A. V. Bardin, A. Yu. Gurzhenko, L. V. Pereta

Радикальная простатэктомия (РПЭ), лучевая терапия и активное наблюдение — стандартные методы лечения локализованного РПЖ. У пациентов, которым проведена РПЭ или облучение, продолжительность жизни больше по сравнению с таковой после консервативной терапии [1]. Однако различные систематические ошибки (смещения) могут искусственно повышать эффективность лечения, что усложняет интерпретацию результатов исследования. Источники систематических ошибок — раннее выявление заболевания, медленно растущие опухоли, отбор пациентов.

РПЭ — хирургический метод лечения больных по поводу локализованного (T1–2N0M0) и локорегионарного (T2N0M0, ПСА 20 нг/мл, оценка по шкале Глисона 7 баллов и менее) РПЖ [1, 2]. Несмотря на то, что РПЖ достаточно хорошо изучен, существуют противоречия относительно выбора метода лечения практически во всех стадиях заболевания, особенно опухоли в стадии T3, при высокой вероятности прогрессирования процесса. С одной стороны, это обусловлено недооценкой клинической стадии T2 до операции. При анализе результатов РПЭ у 9320 больных по поводу РПЖ в стадии T2 более чем у 50% из них обнаружена экстракапсулярная инвазия [3]. При хирургическом вмешательстве высока вероятность выполнения нерадикальной операции (наличие роста опухоли по линии

Реферат

На основании анализа результатов выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) по поводу рака предстательной железы (РПЖ) показатели общей выживаемости в сроки 3, 5 и 7 лет составили соответственно (95,5 ± 3,5), (84,1 ± 4,7) и (71,7 ± 6,8)%; безрецидивного выживания в те же сроки — (87,05 ± 3,20), (79,64 ± 3,62) и (67,11 ± 3,93)%; выживания в сроки до 5 лет при локализованном РПЖ — (97,18 ± 3,27)%. У 48 (28,2%) больных выявлен биохимический рецидив, по поводу чего назначена адьювантная терапия. Значимыми факторами, позволяющими прогнозировать у больного РПЖ в стадии T>T2 и биохимический рецидив, являются показатели по шкале Глисона 7 баллов и более, начальный уровень простатспецифического антигена (ПСА) 20 нг/мл и более, а также их сочетание. Достоверное увеличение частоты возникновения рецидивов заболевания отмечено при выявлении после операции перинеуральной инвазии, положительного опухолевого края и поражения лимфатических узлов. Наличие биохимического рецидива, положительного опухолевого края, перинеуральной инвазии и метастазов ассоциировано с повышенным риском смерти больных. Проведение неoadьювантной гормональной терапии (ГТ) не предупреждает возникновение биохимического рецидива после РПЭ. Увеличение стадии опухолевого процесса после операции свидетельствует о необходимости отбора пациентов с неблагоприятным прогнозом для назначения адьювантной ГТ и/или облучения, что оказывает существенное позитивное влияние на отдаленные результаты хирургического лечения. Применение дифференцированного подхода в лечении РПЖ позволяет достичь высоких показателей выживаемости в сроки до 5 лет - (84,1 ± 4,7)%.

Ключевые слова: рак предстательной железы; хирургическое лечение; радикальная простатэктомия; биохимический рецидив; показатели выживаемости; прогноз.

Abstract

Basing on analysis of results, obtained after conduction of radical prostatectomy for prostatic cancer (PC), there was stated, that an overall survival indices in terms of follow-up 3, 5 and 7 yrs have constituted (95.5 ± 3.5), (84.1 ± 4.7) and (71.7 ± 6.8)%; and for the disease-free survival in the same terms — (87.05 ± 3.20), (79.64 ± 3.62) and (67.11 ± 3.93)%; for the survival in terms up to 5 yrs in a localized PC — (97.18 ± 3.27)%. In 48 (28.2%) patients a biochemical recurrence was revealed, for which the adjuvant therapy was administered. Statistically significant factors, permitting to prognosticate in patients, suffering PC stages T>T2 and biochemical recurrence, are the indices 7 points and more (in accordance to Glison scale), and initial level of a prostate specific antigen (PSA) 20 ng/ml and more, as well as their coincidence. Trustworthy increase of the disease recurrences rate was noted, when postoperatively a perineural invasion, positive tumoral margin and a lymph node affection were revealed. Presence of biochemical recurrence, positive surgical margin, perineural invasion and metastasis were associated with the enhanced risk of lethal outcome for the patients. Conduction of neoadjuvant hormonal therapy do not prevent a biochemical recurrence occurrence after conduction of radical prostatectomy. The tumoral process postoperative upstaging witnesses the necessity of the patients selection, owing unfavorable prognosis for administration of adjuvant hormone therapy and radiation therapy, what impacts essentially positively a late results of surgical treatment. Application of a differentiated approach for the PC treatment permits to achieve high indices of survival in terms up to 5 yrs - (84.1 ± 4.7)%.

Key words: prostatic cancer; surgical treatment; radical prostatectomy; biochemical recurrence; indices of survival; prognosis.

резекции, высокая частота метастазирования в регионарные лимфатические узлы), поэтому многие специалисты отказываются от этого метода. Выполнение РПЭ у больных по поводу местно распространенного РПЖ сопровождается значительной частотой послеоперационных осложнений [4]. Показатели выживаемости в сроки до 5 лет после РПЭ по поводу РПЖ в стадии Т3 составляют 86,2%, после ГТ — 84%, то есть, достоверно не различаются [5]. Только оперативное вмешательство в объеме РПЭ по поводу РПЖ в стадии Т3 не может обеспечить адекватный местный контроль и, в целом, контроль течения злокачественного процесса, необходимо его применение в сочетании с другими методами.

Неблагоприятные факторы прогноза: трудность установления стадии РПЖ до операции (гиподиагностика распространенности опухолевого процесса), уровень ПСА 20 нг/мл и более, оценка по шкале Глисона 7 баллов и более [6]. Возникновение биохимического рецидива после операции у таких больных требует проведения неoadъювантной и/или адъювантной терапии. ГТ позволяет локализовать опухолевый процесс в предстательной железе, ограничить распространение опухоли, уменьшить стадию заболевания, достичь биохимической ремиссии. При проведении неoadъювантной ГТ в несколько раз уменьшается частота выявления положительного опухолевого края после РПЭ, хотя она не влияет на частоту возникновения биохимических рецидивов [7, 8]. По данным рандомизированных клинических исследований по применению адъювантной ГТ у больных при неметастатическом РПЖ на основании оценки у них показателей безрецидивной выживаемости установлено, что этот метод следует рассматривать не только как паллиативный, но и как возможность достичь полной клинической ремиссии [9].

Цель работы: улучшить результаты лечения больных, у которых выявлены неблагоприятные факторы прогноза, по поводу локализован-

ного и местно распространенного РПЖ с применением РПЭ, неoadъювантной и/или адъювантной ГТ и лучевой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 354 пациентов по поводу РПЖ в период с 2002 по 2012 г. выполнена модифицированная позадилоная РПЭ. Результаты лечения оценены у 170 больных в возрасте от 40 до 75 лет, в среднем $(61,66 \pm 0,45)$ года.

Клинический диагноз устанавливали на основании анализа результатов обследования: определение содержания ПСА в сыворотке крови, пальцевое ректальное исследование, компьютерная томография (КТ) малого таза, трансректальное ультразвуковое исследование (УЗИ) предстательной железы, остеосцинтиграфия, рентгенография органов грудной полости, УЗИ печени и почек, мультифокальная биопсия.

До операции уровень ПСА в сыворотке составлял от 0,92 до 150,0 нг/мл, в среднем $(19,39 \pm 1,29)$ нг/мл, в том числе менее 10 нг/мл — у 48 (28,2%) больных, 10,1–19,9 нг/мл — у 65 (38,2%), 20 нг/мл и более — у 57 (33,5%).

При пункционной биопсии интраэпителиальная неоплазия предстательной железы (prostate intraepithelial neoplasia — PIN) III степени выявлена у одного больного. Оценка аденокарциномы по шкале Глисона составила в среднем $(5,3 \pm 0,13)$ балла; в том числе 6 баллов и менее — у 121 (72,2%) больного, 7 баллов — у 30 (17,6%), 8 баллов и более — у 18 (10,6%).

На основании полученных данных, в соответствии с классификацией IJCC — TNM 7-го издания (2010) [10], РПЖ в стадии I ($T_{01a}-T_{2a}N_{0M0}$) установлена у 34 (20,0%) больных, в стадии II ($T_{2b}-T_{2c}N_{0M0}$) — у 118 (69,4%), в стадии III ($T_{3a}-T_{3b}N_{0M0}$) — у 18 (10,6%).

У 43 (25,3%) больных по поводу РПЖ в стадии II — III проведен курс неoadъювантной ГТ по схеме максимальной андрогенной блокады. Продолжительность неoadъювантной ГТ от 1 до 32 мес, в среднем $(10,14 \pm 1,98)$ мес. У всех пациентов

при повышенном уровне ПСА наблюдали его нормализацию, он составлял от 0,32 до 10,48 нг/мл, в среднем $(6,81 \pm 1,48)$ нг/мл. Изменилась консистенция и достоверно уменьшился объем предстательной железы — с $(76 \pm 2,5)$ до $(49,02 \pm 1,8)$ см³ ($p < 0,05$).

Продолжительность жизни оценивали с первого дня после операции (РПЭ) до последнего дня наблюдения или смерти. Биохимический рецидив определяли как повышение уровня ПСА до 0,2 нг/мл и более. Показатели безрецидивной выживаемости оценивали по методу Каплана — Майера, при $p < 0,05$ различия считали достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После удаления РПЖ установлен заключительный диагноз: PIN III степени — у 1 больного, локализованные формы РПЖ — у 125 (73,5%) больных ($pT_{1a,b,c}N_{0M0}$ — у 99, $pT_{2b,c}N_{0M0}$ — у 26), местно распространенные ($pT_{3a,b}N_{0M0}$) — у 25 (14,7%), генерализованные ($pT_{4}N_{0M0}$, $pT_{2a,b}N_{1M0}$) — у 19 (11,2%).

Оценка по шкале Глисона после хирургического вмешательства составила от 2 до 10 баллов, в среднем $(5,7 \pm 0,12)$ балла, в том числе 6 баллов и менее — у 115 (67,6%) больных, 7 баллов — у 34 (20,0%), 8 баллов и более — у 19 (11,8%). Продолжительность наблюдения составила от 1 до 102 мес, в среднем $(35 \pm 1,88)$ мес (Me 32,14 мес).

У 48 (28,2%) больных выявлен биохимический рецидив опухоли в среднем через $(7,10 \pm 1,57)$ мес после РПЭ (95% ДИ: 2,88 — 11,32, Me 3,00 мес). Наибольшую частоту рецидивов наблюдали в первый год после операции, в последующем, через 2 и 3 года, отмечали значительное уменьшение показателя. Поздний рецидив выявлен на 5-м году наблюдения.

Из 126 больных с локализованным РПЖ биохимический рецидив диагностирован у 17 (13,4%) ($pT_{2a}N_{0M0}$ — у 1, $pT_{2b}N_{0M0}$ — у 13, $pT_{2c}N_{0M0}$ — у 3). Уровень ПСА до операции у них составлял от 24 до

34 нг/мл, дифференциация опухоли по шкале Глисона 6 — 8 баллов. Локальный рецидив и метастазы в костях выявлены у 17 (68%) из 25 больных с местно распространенным РПЖ (pT3aN0M0 — у 11, pT3bN0M0 — у 14). Уровень ПСА до операции от 10 до 52 нг/мл, дифференциация опухоли по шкале Глисона 5 — 9 баллов. У 14 из 19 больных с распространенным процессом отмечено прогрессирование опухоли (pT2aN0M0 — у 1, pT2bN1M0 — у 2, pT3aN1M0 — у 2, pT3bN1M0 — у 1, pT4N0M0 — у 5, pT4N1M0 — у 3). Уровень ПСА до операции от 6,5 до 150 нг/мл, дифференциация опухоли по шкале Глисона 7 — 10 баллов.

Оценено влияние неoadъювантной ГТ на предупреждение возникновения биохимического рецидива (табл. 1). Влияние предоперационной ГТ на частоту возникновения биохимического рецидива опухоли не отмечено. Тем не менее, окончательные выводы относительно целесообразности проведения такого лечения можно делать после проведения исследования на большей выборке и в однородных группах пациентов.

Из 48 больных, у которых возник биохимический рецидив, умерли 10, из 122 больных, у которых его не было, умерли 2. При построении таблицы сопряженности биохимический рецидив/жив — умер опре-

делена оценка риска смерти. При отсутствии рецидива вероятность выжить в 1,242 раза больше, чем при его наличии ($p = 0,001$).

При анализе частоты биохимических рецидивов установлена четкая зависимость от уровня ПСА до операции (табл. 2).

При оценке показателей выживаемости в сроки до 5 лет по Каплану — Мейеру установлена высокая значимость уровня ПСА 20 нг/мл и более.

Неблагоприятным фактором прогноза течения заболевания может быть степень дифференциации опухоли по шкале Глисона (табл. 3).

Установлено, что показатели выживаемости больных при РПЖ в зависимости от дифференциации опухоли по шкале Глисона значительно уменьшаются при значениях 7 и 8 баллов и более.

У 12 (6,1%) больных после операции выявлены метастазы в тазовых лимфатических узлах. Зависимость частоты выявления пораженных лимфатических узлов и частоты биохимического рецидива представлена в табл. 4.

Отмечено уменьшение показателей выживаемости больных РПЖ при поражении лимфатических узлов. В этой группе у 9 из 10 пациентов уровень ПСА составлял 20 нг/мл и более.

Из 12 больных, у которых обнаружено поражение лимфатических узлов, умерли 2, из 160 больных, у которых их не было, умерли 10. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах вероятность выжить в 1,172 раза больше, чем при их наличии ($p = 0,101$).

Факторами, которые могут ухудшать течение заболевания, являются положительный опухолевый край — у 38 (22,4%) больных, периневральная инвазия — у 67 (39,4%).

Из 38 больных, у которых выявлен положительный опухолевый край, умерли 9, из 132 больных, у которых этого признака не было, умерли 3. При отсутствии положительного опухолевого края вероятность выжить в 1,281 раза больше, чем при его наличии ($p = 0,001$).

Из 67 больных, у которых отмечена периневральная инвазия, умер-

Таблица 1. Частота возникновения биохимического рецидива в зависимости от проведения неoadъювантной ГТ

Неoadъювантная ГТ	Число больных	Биохимический рецидив			
		был		не было	
		абс.	%	абс.	%
Не проводилась	127	29	22,9	98	77,1
Проводилась	43	19	44,1	24	55,9

Таблица 2. Частота возникновения биохимического рецидива в зависимости от уровня ПСА

Уровень ПСА, нг/мл	Биохимический рецидив			
	был		не было	
	абс.	%	абс.	%
10 и менее	6	12,5	42	87,5
10,1 – 19,9	9	13,7	56	86,3
20 и более	33	61,1	24	38,9

Таблица 3. Частота возникновения биохимического рецидива в зависимости от оценки по шкале Глисона

Оценка по шкале Глисона, баллов	Биохимический рецидив			
	был		не было	
	абс.	%	абс.	%
6 и менее	16	14,0	99	86,0
7	16	47,0	18	53,0
8 и более	16	80,0	4	20,0

Таблица 4. Частота возникновения биохимического рецидива в зависимости от наличия пораженных тазовых лимфатических узлов

Распространенность опухоли, pTNM	Биохимический рецидив			
	был		не было	
	абс.	%	абс.	%
pT2aN1M0	1	0,6	–	–
pT2bN1M0	2	1,2	–	–
pT3aN1M0	2	1,2	1	0,6
pT3bN1M0	1	0,6	–	–
pT4N1M0	4	2,3	1	0,6

ли 11, из 103 больных, у которых не выявлено распространение опухоли на нервные структуры, умер 1. При отсутствии перинеуральной инвазии вероятность выжить в 1,185 раза больше, чем при ее наличии ($p = 0,001$).

Метастазы опухоли обнаружены у 19 (11,2%) больных. В среднем сроки появления метастазов опухоли составили ($24,74 \pm 4,51$) мес (95% ДИ 11,73 — 55,66, Ме 27,00 мес). У большинства больных метастазы опухоли возникли в костях и забрюшинных лимфатических узлах. Из 19 больных, у которых выявлены метастазы, умерли 10, из 151 больного, у которых их не было, умерли 2. При отсутствии метастазов вероятность выжить в 2,083 раза больше, чем при их наличии ($p = 0,001$).

За период наблюдения из 170 больных живы 158 (92,9%), умерли 12 (7,0%), 10 — вследствие прогрессирования заболевания, 1 — от острого инфаркта миокарда в раннем послеоперационном периоде, 1 — от рака легких через 20 мес. Продолжительность жизни составила в среднем ($35,75 \pm 7,05$) мес (Ме 36,50 мес, 95% ДИ 11,84 — 55,66). Общие показатели выживаемости пациентов в сроки 3, 5 и 7 лет во всех стадиях РПЖ составили ($95,5 \pm 3,5$), ($84,1 \pm 4,7$) и ($71,7 \pm 6,8$)%, канцер-специфической — соответственно ($92,21 \pm 2,4$), ($87,05 \pm 3,20$) и ($77,11 \pm 3,03$)%; безрецидивной — ($87,05 \pm 3,20$), ($79,64 \pm 3,62$) и ($67,11 \pm 3,93$)%; у больных при локализованном РПЖ — ($98,04 \pm 2,5$), ($97,18 \pm 3,27$) и ($94,30 \pm 6,55$)%.

Всем больным, у которых возник биохимический рецидив, назначена адьювантная непрерывная ГТ, двусторонняя орхидэктомия выполнена у 29 (17,1%) из них. Лучевая терапия проведена 38 (22,4%) больным на область удаленной предстательной железы или метастатических изменений в костях.

Основными прогностическими факторами для выполнения РПЭ являются: клиническая стадия заболевания, уровень ПСА до операции, оценка по шкале Глисона [11]. После оперативного вмешательства прогноз течения заболевания определяют: морфологически подтвержден-

ная стадия РПЖ (pT2_b—4N1, pT4), дифференциация опухоли по шкале Глисона 7 баллов и более, уровень ПСА до операции 20 нг/мл и более, наличие перинеуральной инвазии, положительный опухолевый край, поражение лимфатических узлов.

Расхождение значений стадии РПЖ cT и pT в нашем наблюдении отмечено у 19,0% больных, у большинства из них клиническая стадия заболевания занижена. Так, если местное распространение опухоли клинически было выявлено до операции у 18 (10,6%) больных, после оперативного вмешательства число пациентов, у которых опухоль распространялась за пределы капсулы, составило 34 (20,0%), на тазовые лимфатические узлы — у 10 (5,9%). Клиническое обследование имеет недостаточную диагностическую эффективность при оценке экстракапсулярной инвазии опухоли и регионарного метастазирования [12].

Значимыми факторами, которые позволяют прогнозировать стадию РПЖ T2 и возможность возникновения биохимического рецидива у больного, является оценка по шкале Глисона 7 баллов и более, исходный уровень ПСА 20 нг/мл и более, а также их сочетание. Для РПЖ в стадии pN+ исходный уровень ПСА 20 нг/мл и более является основным.

Также отмечено достоверное увеличение частоты возникновения рецидивов заболевания при выявлении после операции перинеуральной инвазии, положительного опухолевого края и поражения лимфатических узлов.

Наличие биохимического рецидива, положительного опухолевого края, перинеуральной инвазии и метастазов ассоциировано с повышенным риском смерти больных. Тем не менее, при поражении лимфатических узлов такую достоверную закономерность не наблюдали. При возникновении метастазов показатели выживаемости больных значительно ухудшаются, однако, по данным литературы [13], при проведении самостоятельной паллиативной ГТ или лучевой терапии преимущество имеет циторедуктивное хирургическое лечение заболевания.

Вместе с тем, на основании ана-

лиза уровня ПСА до операции нельзя определить распространенность РПЖ у конкретного пациента и использовать этот показатель как единственное противопоказание к удалению предстательной железы [4]. Оценка по шкале Глисона также не может быть использована как самостоятельный фактор для определения прогноза результатов лечения. Клиническая стадия влияет на результат лечения, но при РПЖ в стадии T1—2Nx не доказано, что она является основным прогностическим фактором. Только комплексная оценка указанных факторов позволяет надежно прогнозировать результат лечения.

Проведение неoadьювантной ГТ не повлияло на частоту возникновения биохимического рецидива у больных при оценке опухоли по шкале Глисона 7 баллов и более и начальном уровне ПСА 20 нг/мл и более.

На показатели выживания больных при наличии биохимического рецидива существенно влияет проведение адьювантной ГТ или лучевой терапии [9]. В нашем исследовании эти показатели в сроки 3, 5 и 7 лет составили соответственно ($87,05 \pm 3,20$), ($79,64 \pm 3,62$) и ($67,11 \pm 3,03$)%.

ВЫВОДЫ

1. Неoadьювантная ГТ дает возможность уменьшить объем опухоли, достичь локального контроля и ремиссии, но не предупреждает возникновение биохимического рецидива после РПЭ.

2. Увеличение стадии опухоли после операции свидетельствует о необходимости отбора пациентов с неблагоприятным прогнозом для назначения адьювантной ГТ и/или облучения, что может оказать существенное положительное влияние на отдаленные результаты хирургического лечения.

3. Применение дифференцированного подхода в лечении локализованного и местно распространенного РПЖ позволяет достичь показателей выживаемости в сроки 3, 5 и 7 лет для всех стадий соответственно ($95,5 \pm 3,5$), ($84,1 \pm 4,7$) и ($71,7 \pm 6,8$)%.

ЛІТЕРАТУРА

1. EAU. Guidelines on prostate cancer / A. Heidenreich, M. Bolla, S. Jonian [et al.] // 2009 edition. — P. 31 — 45.
2. Функціональні результати модифікованої радикальної простатектомії у хворих із локалізованим раком передміхурової залози / О. Ф. Возіанов, В. М. Григоренко, В. С. Сакало [та ін.] // Урологія. — 2010. — № 1 (52). — С. 42 — 46.
3. Fair W. R. Neoadjuvant hormonal therapy plus surgery for prostate cancer. The MSKCC experience / W. R. Fair, H. I. Scher // Surg. Oncol. Clin. N. Am. — 1997. — Vol. 6. — P. 831 — 846.
4. Динамика простатспецифического антигена при монотерапии касодексом (бикалутамидом) в дозе 150 мг в день у больных местнораспространенным и (или) распространенным раком предстательной железы / О. Б. Карякин, Т. В. Свиридова, Л. Б. Цодикова [и др.] // Урология. — 2001. — № 4. — С. 26 — 29.
5. Fradet Y. Role of radical prostatectomy in high—risk prostate cancer / Y. Fradet // Can. J. Urol. — 2002. — Vol. 9, suppl. 1. — P. 8 — 13.
6. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. R. Mazzucchelli, A. Santinelli, A. Lopez—Beltran [et al.] / Urol. Int. — 2002. — Vol. 68. — P. 209 — 215.
7. Three—month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: A 7—year follow—up of a randomized controlled trial / G. Aus, P. A. Abrahamsson, G. Ahlgren [et al.] // Br. J. Urol. Int. — 2002. — Vol. 90. — P. 561 — 566.
8. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients node—positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy / E. M. Messing, J. Manola, J. Yao [et al.] // Lancet. — 2005. — Vol. 7, N 6. — P. 472 — 479.
9. Da Pozzo L. F. Radical prostatectomy for node—positive prostate cancer: impact of adjuvant hormonal therapy and radiotherapy / L. F. Da Pozzo, C. Cozzarini // J. Urol. — 2003. — Vol. 169. — P. 494.
10. TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer; eds. L. H. Sobin, M. Gospodariwicz, C. Wittekind [электронный ресурс]. — Wiley—Blackwell, 2009. — 7th ed. — P. 243 — 248. <http://www.wiley.co.in /Wiley CDA/WileyTitle/productCd—0471222887.html>
11. Ракул С. А. Отдаленные результаты позадилоной радикальной простатэктомии и их прогнозирование / С. А. Ракул // Онкоурология. — 2008. — № 3. — С. 57 — 63.
12. Митин А. А. Клинически локализуемый рак предстательной железы: ошибки стадирования, результаты лечения, факторы прогноза: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Митин. — М., 2009. — 16 с.
13. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus / L. Boccon—Gibod, A. Bertaccini, A. V. Bono [et al.] [Электронный ресурс] // Int. J. Clin. Pract. — 2003. — Vol. 57, N 3. — P. 187 — 194: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12723722>.

