

Фінастерид у профілактиці прогресування раку передміхурової залози

Е.О. Стаховський, Ю.В. Вітрук, О.А. Войленко, О.Е. Стаховський, П.С. Вукалович, Р.А. Литвиненко, М.В. Пікуль, О.В. Буйвол, К.В. Богдан

Відділення пластичної та реконструктивної онкоурології, Національний інститут раку, м. Київ

Інгібітори 5 α -редуктази пригнічують перетворення тестостерону на більш активну форму – дигідротестостерон, результатом чого є зменшення проліферації як доброякісної, так і злоякісної тканини передміхурової залози, тим самим можуть сповільнити прогресування захворювання під час активного спостереження за хворими на рак передміхурової залози.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на рак передміхурової залози низького ризику, які перебувають під активним спостереженням, шляхом використання інгібіторів 5 α -редуктази.

Матеріали та методи. Проаналізовано результати лікування 96 хворих на рак передміхурової залози низького ризику у поєднанні з доброякісною гіперплазією передміхурової залози, які знаходились під активним спостереженням з 2008 по 2015 р. З метою зменшення ризику прогресування захворювання, а також зменшення симптомів нижніх сечових шляхів всім хворим призначали фінастерид (Проскар, Простан) в дозі 5 мг на день. Визначали час до простатоспецифічного антигену (ПСА) та гістологічної прогресії, проведено аналіз кількості хворих, яким було виконано радикальне лікування, а також вплив лікування на розміри передміхурової залози та якість життя пацієнтів.

Результати. Період спостереження за хворими склав від 12 до 86 міс (46,2 \pm 33,6). Незважаючи на відсутність ознак прогресування захворювання, відмовились від проведення подальшого активного спостереження протягом перших двох років 11 (11,5%) пацієнтів. Середній час до прогресування захворювання за рівнем ПСА склав 32,2 міс. За даними гістологічного дослідження, прогресування діагностовано у 16 (16,7%) випадках із середнім часом до прогресії – 38,4 міс. 62 (64,6%) хворих продовжують перебувати під активним спостереженням із середнім показником тривалості – 46,2 міс. У 26 (27,1) пацієнтів, які вийшли з-під активного спостереження за власним бажанням чи внаслідок прогресування захворювання, в подальшому було проведено радикальне лікування (радикальна простатектомія чи променева терапія). Використання інгібіторів 5 α -редуктази призвело до зменшення розмірів передміхурової залози на 23%, покращання акту сечовипускання та, як наслідок, якості життя хворих.

Заключення. Використання інгібіторів 5 α -редуктази під час активного спостереження за хворими на рак передміхурової залози низького ризику зменшують об'єм передміхурової залози на 23%, покращують чутливість ПСА, біопсії передміхурової залози та пальцевого ректального обстеження. Хворі на рак передміхурової залози, які застосовують інгібітори 5 α -редуктази, мають нижчу швидкість прогресування (16,7%) та менш схильні відмовитися від активного спостереження (11,5%).

Ключові слова: рак передміхурової залози, активне спостереження, інгібітори 5 α -редуктази.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – це рак, який найчастіше діагностується у чоловіків і є однією з основних причин їх смерті. Проаналізувавши показники 2001–2014 років, в Ук-

раїні відзначається подвійний приріст виявлення хворих на РПЗ, що обумовлений не біологічними особливостями пухлини в популяції, а є результатом покращання діагностики [1].

Хоча два нещодавно проведених дослідження скринінгу РПЗ показали розрізнені результати щодо впливу на показник смертності, однак було встановлено, що найбільшим ризиком для скринінгу є гіпердіагностика, яка сягає 50% [2, 3]. Тобто, внаслідок втілення простатоспецифічного антигену (ПСА) протягом останніх двох-трьох десятиліть, зросла частка виявлення пухлин низького ризику, які клінічно не значущі та не будуть причиною смерті хворого [4, 5]. Лікування цих, так званих гіпердіагностичних випадків, неминуче призведе до «зайвого лікування» і його можливих побічних ефектів, що негативно позначається на якості життя пацієнтів [6, 7].

З метою запобігання зайвому лікуванню були проведені клінічні дослідження з вивчення ефективності активного спостереження (АС) за хворими на РПЗ низького ризику [8–12]. До когорти АС були включені пацієнти з такими показниками: ПСА <10 нг/мл, Глісон < 7 балів, стадія – cT1–T2a. АС полягало у ретельному контролі, що передбачало вчасну діагностику будь-якого прогресування захворювання з метою проведення відкладеного радикального лікування, яке все ще можливо було виконати з лікувальною метою [13].

Високі показники виживаності (97–100%) в дослідженнях з вивчення АС свідчать про те, що це є розумна стратегія нагляду за хворими на РПЗ низького ризику [14]. Згідно з дослідженнями, які порівнювали негайну чи відкладену простатектомію у пацієнтів, які знаходяться під АС, не виявили суттєвих відмінностей у показнику біохімічного рецидиву, позитивного хірургічного краю, екстрапростатичного поширення і ризиків виникнення некурабельного раку. Клінічні результати негайного або відкладеного хірургічного лікування не відрізнялися, припускаючи, що пацієнтам низького ризику, які знаходяться під АС, не треба переживати стосовно затримки кінцевої радикальної терапії [15–18].

З іншого боку, АС як спосіб лікування хворих на РПЗ, створює значний тягар для охорони здоров'я, оскільки потребує регулярного тестування ПСА, візитів в клініку та періодичних біопсій передміхурової залози з ризиком виникнення сепсису після кожної наступної біопсії у 2–4% випадках [19]. Слід зазначити, що вартість АС не менша за радикальне лікування [20], тому правильний вибір пацієнтів та активна вторинна профілактика РПЗ мають важливе значення.

Під вторинною хіміопротекцією РПЗ слід розуміти використання природної або синтетичної речовини для затримки або уповільнення розвитку РПЗ. Для цього доцільно використовувати інгібітори 5 α -редуктази (15 α -р) з декількох причин. По-перше, вони досить добре вивчені і ефективні при доброякісній гіперплазії передміхурової залози [21–25], яка є асоційованим захворюванням РПЗ [26, 27]. По-друге, андрогени відіграють вирішальну роль в розвитку передміхурової залози та існує безліч доказів того, що вони впливають на розвиток РПЗ [28, 29]. Дигідротестостерон є важливим андрогеном передміхурової залози, який утворюється із тес-

гостерону за допомогою ферменту 5 α -редуктази. Добре вивчені дві форми цього ферменту: тип 1 – представлений переважно в печінці та шкірі і тип 2 – в епітелію передміхурової залози та інших тканинах статевих органів [30]. Тому I5 α -р в патогенезі розвитку РПЗ можуть сповільнити прогресування захворювання під час активного спостереження. Їхня дія полягає в пригніченні перетворення тестостерону на більш активну форму – дигідротестостерон, результатом чого є зменшення проліферації як доброякісної, так і злоякісної тканини передміхурової залози [31].

По-третє, клінічне рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з профілактики РПЗ (PCPT) показало зменшення на 25% частоти виникнення раку у хворих, які отримували I5 α -р – фінастерид [32].

На основі викладеного вище, була запропонована гіпотеза, що I5 α -р можуть затримати або сповільнити розвиток РПЗ.

Мета дослідження: підвищення ефективності лікування хворих на РПЗ низького ризику, які знаходяться під активним спостереженням, шляхом використання I5 α -р.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

З 2008 по 2015 рік в клініці пластичної та реконструктивної онкоурології Національного інституту раку знаходилися під АС 96 хворих на РПЗ. Дослідження носило проспективний характер, передбачало АС за хворими на РПЗ низького ризику у поєднанні з ДГПЗ та полягало у визначенні впливу 5 α -редуктази на перебіг захворювання. Критеріями включення в дане дослідження були: рівень загального ПСА менше 10 нг/мл, клінічно Т1с–Т2а-стадія захворювання, Глісон – 6 балів, менше трьох позитивних стовпчиків при початковій біопсії, в яких менше 50% стовпчику займає пухлина, об'єм передміхурової залози > 30 см³.

Трансректальна мультифокальна біопсія передміхурової залози проводилась під ультразвуковим контролем за стандартною методикою. Кількість біоптатів залежала від об'єму передміхурової залози і коливалася від 6 до 12 ділянок.

З метою зменшення ризику прогресування захворювання, а також зменшення симптомів нижніх сечових шляхів всім хворим призначався фінастерид (Проскар, Простан) в дозі 5 мг на день.

Спостереження за хворими проводилось кожні 3 міс в перші два роки, в подальшому, якщо показники були стабільними, кожні 6 міс. В об'єм обстеження під час спостереження входило визначення рівня ПСА та його кінетику, пальцеве ректальне обстеження, ультразвукове дослідження (УЗД) із визначенням об'єму передміхурової залози, а також оцінка індексу простатоспецифічних симптомів (I-PSS).

Показанням до повторної біопсії були: зміни при ректальному обстеженні, підвищення швидкості приросту ПСА більше 1 нг/мг на рік, час подвоєння ПСА менше 3 років. Ознаками прогресування захворювання вважалося: збільшення показника Глісон 7 (4+3) і більше, більше 3 позитивних стовпчиків при біопсії, більше 50% ураження біоптату пухлиною, швидкість приросту ПСА більше 1 нг/мг на рік, час подвоєння ПСА менше 3 років.

Усім пацієнтам із ознаками прогресування захворювання в різний період спостереження було виконане активне лікування (радикальна простатектомія чи променева терапія). Усі інші хворі, у тому числі і пацієнти з індексом Глісона 7 (3+4), в яких градація Глісон 4 складала 10% і менше від загальної кількості пухлини, продовжували АС.

Проміжний аналіз було проведено в грудні 2015 року. Проаналізовано результати тільки тих хворих, в яких період спостереження складав більше 12 міс. Предметом дослідження стало: визначення часу до ПСА та гістологічної прогресії, аналіз кількості хворих, в яких було проведено радикальне

лікування; вплив лікування на розміри передміхурової залози та якість життя пацієнтів, а також порівняння отриманих даних із даними світових досліджень з цієї теми. Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програмного забезпечення Excel 2003 та STATISTICA 8.0. Описова статистика включала обчислення середньої величини зі стандартним відхиленням.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загалом в дослідження були включені 96 хворих на РПЗ низького ризику. Вік хворих складав від 57 до 82 років (68,6 \pm 11,3). Рівень загального ПСА – від 3,5 до 10 нг/мл (6,1 \pm 2,9). У всіх хворих за даними мультифокальної біопсії було діагностовано аденокарциному передміхурової залози із сумарною кількістю балів за Глісон – 6 балів, при цьому два позитивних стовпчики діагностовано у 65 (67,7%), один – у 31 (32,3%) випадках. Згідно з TNM-класифікацією, Т1с-стадія захворювання була діагностована у 87 (90,6%), а Т2а-стадія – у 9 (9,4%) пацієнтів.

Крім наявності РПЗ у всіх хворих мало місце помірне порушення акту сечовипускання, зумовлене доброякісною гіперплазією передміхурової залози (ДГПЗ), яке характеризувалося I-PSS від 5 до 17 балів (11,1 \pm 5,2), при цьому індекс якості життя (QoL) – від 0 до 3 балів (1,7 \pm 1,1). Об'єм передміхурової залози коливався від 39 до 83 см³ (62,1 \pm 20,4).

Період спостереження за хворими складав від 12 до 86 міс (46,2 \pm 33,6). Протягом періоду спостереження померли від супутньої патології 8 (8,3%) хворих. Відмовились від проведення подальшого АС протягом перших двох років, незважаючи на відсутність ознак прогресування захворювання, 11 (11,5%) пацієнтів. У десяти з них була проведена радикальна простатектомія. За даними гістологічного дослідження в одного з цих хворих було виявлено підвищення агресивності пухлини за Глісон 4+4=8 балів, за відсутності ознак прогресування за ПСА. Ще одному хворому проведена радикальна променева терапія, хоча дані кінцевої біопсії не виявили гістологічного прогресування захворювання – Глісон – 6 балів.

Загалом прогресування за даними динаміки швидкості приросту ПСА було виявлено у 26 (27,1%) випадках в період від 16 до 48 міс (32,2 \pm 14,3), що послужило показанням до проведення повторної біопсії передміхурової залози, за даними якої у 6 (6,3%) пацієнтів діагностовано Глісон – 6 у \leq 3 стовпчиках із 12 ділянок, ще у 5 (5,2%) хворих виявлено підвищення агресивності пухлини у вигляді Глісон 3+4, однак градація Глісон – 4 була виявлена лише на площі у 8% від загальної кількості пухлинної тканини. Цим 11 (11,5%) хворим було продовжено АС.

У 15 (15,6%) хворих було гістологічно підтверджено прогресування захворювання, що в подальшому призвело до проведення радикальної простатектомії – у 12 (12,5%), променевої терапії на фоні антиандрогенної депривації – у 3 (3,1%) випадках. Згідно із гістологічним дослідженням у цих хворих виявлено: аденокарциному передміхурової залози із Глісон – 6 (>3 позитивних стовпчиків) – у 9 (60%), Глісон – 7 (4+3) – у 4 (26,7%), Глісон – 8 (4+4) – у 1 (4,8%) та Глісон – 9 (4+5) – у 1 (4,8%) випадку.

У 51 (53,1%) пацієнта протягом періоду спостереження не було виявлено ознак прогресування захворювання за даними ректального обстеження чи динаміки ПСА, тому вони також продовжили АС.

УЗД виявило зменшення об'єму передміхурової залози, у порівнянні із вихідними показниками на 22,6%, досягаючи розміру від 33 до 62 см³ (48,4 \pm 13,3). Також значно знизився індекс I-PSS до рівня 0–11 балів (5,1 \pm 5) та якість життя – від 0 до 1 балів (0,5 \pm 0,5).

Підсумовуючи наведене вище, на сьогоднішній день 62 (64,6%) хворих продовжують знаходитись під АС із середнім показником тривалості – 46,2 міс. Середній час до прогресування захворювання за рівнем ПСА склав 32,2 міс. За даними гістологічного дослідження, прогресування діагностовано у 16 (16,7%) випадках із середнім часом до прогресії – 38,4 міс. У 26 (27,1) пацієнтів, які вийшли з-під АС за власним бажанням чи внаслідок прогресування захворювання, в подальшому було проведено радикальне лікування (радикальна простатектомія чи променева терапія).

Локалізована форма РПЗ низького ризику є часто повільно прогресуючим або не прогресуючим захворюванням та не є причиною смерті хворого. Втілення скринінгу РПЗ сприяє ранній діагностиці таких форм раку, що призводить до надмірного лікування та серйозних ускладнень. Тому, АС розглядається як стратегія, що дозволяє уникнути або відстрочити потенційну шкоду, заподіяну непотрібним радикальним лікуванням у хворих на РПЗ низького ризику. АС також передбачає виділення пацієнтів із агресивним раком, які потребують невідкладного лікування, в той час як залишити під спостереженням пацієнтів, пухлини яких не прогресують [14]. Однак до цього часу розглядаються оптимальні критерії включення, виключення і активного нагляду. Більшість протоколів включають критерії, засновані на поєднанні визначення ПСА, пальцевого ректального дослідження і неодноразових біопсій передміхурової залози [33].

Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів, ознаками прогресування при АС є: зміни при пальцевому ректальному обстеженні, зміни показників ПСА та підвищення агресивності пухлини за даними біопсії [34]. Слід зазначити, що до теперішнього часу не встановлені єдині критерії включення хворих в групу АС. Питання про те, як краще відібрати, спостерігати та лікувати таких пацієнтів залишається відкритим, особливо в тих випадках, коли в передміхуровій залозі поєднуються два різних патологічних процеси – доброякісна гіперплазія та рак. У даному дослідженні ці два процеси поєднувалися у всіх хворих.

Ураховуючи те, що критеріями включення в дане дослідження були: локалізований РПЗ низького ризику з ДГПЗ, які спричинювали порушення акту сечовипускання (I-PSS коливався від 5 до 17 балів (11,1±5,2), залишкова сеча не перевищувала 100 мл), всі хворі отримували фінастерид (Проскар, Простан) по 5 мг 1 раз на день. Доцільність використання цих препаратів була зумовлена тим, що І5α-р запобігають перетворенню тестостерону на більш активний андроген – дигідротестостерон. Останній відіграє важливу роль у патогенезі розвитку ДГПЗ та РПЗ [35]. Саме перешкоджаючи утворенню дигідротестостерону, зменшується проліферація як доброякісної, так і злоякісної тканини пе-

редміхурової залози. Це призвело до зменшення розмірів передміхурової залози на 23%, покращання акту сечовипускання (I-PSS – 5,1±5; p<0,05) та, як наслідок, якості життя.

Число позитивних стовпчиків, що використовуються як критерії об'єму пухлини, є ще одним предметом дискусій, оскільки ефект об'єму пухлини на розвиток РПЗ було обговорено і кілька досліджень показали відсутність незалежної прогностичної цінності [36, 37], тому наявність двох позитивних стовпчиків для виявлення захворювання з низьким рівнем ризику може бути занадто обмеженим. Ймовірно, саме зменшення об'єму передміхурової залози у 24 (25%) випадках сприяло збільшенню частки пухлини в біопсійному матеріалі, тим самим зазначаючи прогресію захворювання, хоча це питання в подальшому потребує детального аналізу.

За даними літератури, при АС в 25–38% випадків відзначається прогресія захворювання, яка потребує активного радикального лікування [38, 39]. Результати нашого дослідження свідчать про відносне зменшення прогресії РПЗ у 16,7% хворих, які вживали І5α-р.

Незважаючи на доцільність та ефективність АС, для більшості пацієнтів та їх сімей існують побоювання відносно концепції спостереження за раком. Багато хворих не можуть усвідомити, як можна не лікувати виявлений рак на ранній стадії. Це не дивно, враховуючи історичний контекст про наслідки діагнозу рак. Саме з цієї причини 11 (11,5%) хворих відмовились від АС і, незважаючи на можливі ускладнення, їм було виконане радикальне лікування.

ВИСНОВКИ

Активне спостереження – це ефективний підхід до лікування локалізованого раку передміхурової залози низького ризику, широке втілення якого буде сприяти запобіганню «надмірному лікуванню», однак чоловіки повинні бути проінформовані заздалегідь про необхідність постійного спостереження та можливість прогресії захворювання, що призведе до зміни тактики лікування.

Призначення фінастериду (Проскар, Простан) під час активного спостереження за хворими, у яких поєднуються доброякісна гіперплазія передміхурової залози та рак передміхурової залози низького ризику, зменшують об'єм передміхурової залози на 23%, покращують акт сечовипускання та вдвічі зменшують прогресування пухлинного процесу.

Рак передміхурової залози та доброякісну гіперплазію слід вважати асоційованими захворюваннями передміхурової залози, тобто за наявності в периферійній зоні аденокарциноми передміхурової залози в центральній-краніальній має місце доброякісна гіперплазія, що необхідно враховувати при активному спостереженні за такими хворими.

Фінастерид в профілактике прогрессирования рака предстательной железы

Э.А. Стаховский, Ю.В. Витрук, О.А. Войленко, А.Э. Стаховский, П.С. Вукалович, Р.А. Литвиненко, М.В. Пикуль, О.В. Буйвол, К.В. Богдан

Ингибиторы 5α-редуктазы подавляют превращение тестостерона в более активную форму – дигидротестостерон, результатом чего является уменьшение пролиферации как доброкачественной, так и злокачественной ткани предстательной железы, тем самым могут замедлить прогрессирование заболевания во время активного наблюдения за больными раком предстательной железы.

Цель исследования: повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы низкого риска, находящихся под активным наблюдением, путем использования ингибиторов 5α-редуктазы.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 96 больных раком предстательной железы низкого риска в сочетании с

доброкачественной гиперплазией предстательной железы, находившихся под активным наблюдением с 2008 по 2015 г. С целью уменьшения риска прогрессирования заболевания, а также уменьшения симптомов нижних мочевых путей всем больным назначали финастерид (Проскар, Простан) в дозе 5 мг в день. Определели время до простатспецифического антигена (ПСА) и гистологической прогрессии, проведен анализ количества больных, которым было выполнено радикальное лечение, а также лечебное воздействие на размеры предстательной железы и качество жизни пациентов.

Результаты. Период наблюдения за больными составил от 12 до 86 мес (46,2±33,6). Несмотря на отсутствие признаков прогрессирования заболевания, отказались от проведения дальнейшего активного наблюдения в течение первых двух лет 11 (11,5%) пациентов. Среднее время до прогрессирования заболевания по уровню ПСА составил 32,2 мес. По данным гистологического исследования, прогрессирование диагностировано в 16 (16,7%) случаях со средним временем к прогрессии – 38,4 мес. 62 (64,6%) больных продолжают находиться под активным наблюдением со средним

показателем продолжительности – 46,2 мес. 26 (27,1) пациентам, вышедшим из-под активного наблюдения по собственному желанию или в результате прогрессирования заболевания, в дальнейшем было проведено радикальное лечение (радикальная простатэктомия или лучевая терапия). Использование ингибиторов 5 α -редуктазы привело к уменьшению размеров предстательной железы на 23%, улучшению акта мочеиспускания и, как следствие, качества жизни больных.

Заключение. Использование ингибиторов 5 α -редуктазы при активном наблюдении за больными раком предстательной железы низкого риска уменьшают объем предстательной железы на 23%, улучшают чувствительность ПСА, биопсии предстательной железы и пальцевого ректального обследования. Больные раком предстательной железы, применяющие ингибиторы 5 α -редуктазы, имеют более низкую скорость прогрессирования (16,7%) и менее склонны отказаться от активного наблюдения (11,5%).

Ключевые слова: рак предстательной железы, активное наблюдение, ингибиторы 5 α -редуктазы.

Finasteride in prevention of prostate cancer progradation

E. Stakhovsky, I. Vitruk, O. Voylenko, O. Stakhovskiy, P. Vukalovych, R. Lytvynenko, M. Pikul, O. Buyvol, K. Bohdan

Inhibitors of 5 α -reductase suppress the conversion of testosterone to the more active form – dihydrotestosterone, resulting in the reduction of proliferation of both benign and malignant prostate tissue; can thus slow the progression of the disease during active surveillance for patients with prostate cancer.

Objective aim. Improve the efficiency of the treatment of prostate

cancer at low risk that is under active surveillance by using 5 α -reductase inhibitors.

Materials and methods. Results of treatment of 96 patients with prostate cancer at low risk, combined with benign prostatic hyperplasia that were under active surveillance from 2008 to 2015 to reduce the risk of disease progression and reduce symptoms of lower urinary tract in all patients prescribed finasteride (Proscar, Prostan) at a dose of 5 mg a day. We determined the time to prostate-specific antigen (PSA) and histological progression analysis the number of patients who underwent radical treatment, and the impact of treatment on prostate size and the quality of life of patients.

Results. The period of observation of patients ranged from 12 to 86 months (46,2 \pm 33,6). Despite no evidence of disease progression, refused to conduct further active observation during the first two years, 11 (11.5%) patients. Average time to disease progression by PSA level was 32.2 months. According to histological study, progression was diagnosed in 16 (16.7%) with an average attack time to progression – 38.4 months. 62 (64.6%) patients continue to be under the active supervision of the average duration – 46.2 months. In 26 (27.1) patients who went out from under active surveillance by choice or due to disease progression, subsequently conducted a radical treatment (radical prostatectomy or radiation therapy). The use of inhibitors of 5 α -reductase led to a reduction in the size of the prostate by 23%, improving urination and, consequently, the quality of life of patients.

Conclusion. The use of inhibitors of 5 α -reductase during active surveillance for patients with prostate cancer at low risk prostate volume reduced by 23%, improve the sensitivity of PSA, prostate biopsy and digital rectal examination. Patients with prostate cancer who use inhibitors of 5 α -reductase have a lower rate of progression (16.7%) and less likely to abandon active surveillance (11.5%).

Key words: prostate cancer, active surveillance, 5 α -reductase inhibitors.

Сведения об авторах

Стаховский Эдуард Александрович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Витрук Юрий Васильевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43. E-mail: uvitruk@ukr.net

Войленко Олег Анатольевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Стаховский Александр Эдуардович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Вукалович Петр Семенович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Литвиненко Роман Анатольевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Пикун Максим Валентинович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Буйвол Олег Васильевич – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

Богдан Константин Владимирович – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Рак в Україні, 2013–2014: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / під ред. О.О. Колеснік // Бюл. національного канцер-реєстру України. – 2015. – № 16. – 104 с.
2. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up / F. Schroder, J. Hugosson, M. Roobol [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 981–990.
3. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial / G. Andriole, E. Crawford, R. Grubb III [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1310–1319.
4. Welch H. Overdiagnosis in cancer / H. Welch, W. Black // J. Natl. Cancer Inst. – 2010. – Vol. 102. – P. 605–613.
5. Active surveillance in men with localized prostate cancer: A systematic review / I. Dahabreh, M. Chung, E. Balk [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 156. – P. 582–590.
6. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: The PRIAS study / M. Bul, X. Zhu, R. Valdagni [et al.] // Eur. Urol. – 2013. – Vol. 63. – P. 597–603.
7. Moyer V. US preventive services task force. Screening for prostate cancer: US preventive services task force recommendation statement / V. Moyer // Ann. Intern. Med. – 2012. – Vol. 157. – P. 120–134.
8. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer / L. Klotz, L. Zhang, A. Lam [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 126–131.
9. Predicting the probability of deferred radical treatment for localised prostate cancer managed by active surveillance / N. van As, A. Norman, K. Thomas [et al.] // Eur. Urol. – 2008. – Vol. 54. – P. 1297–1305.
10. Active surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience / J. Tosoian, B. Trock, P. Landis [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2185–2190.
11. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort / M. Dall'Era, B. Konety, J. Cowan [et al.] // Cancer. – 2008. – Vol. 112. – P. 2664–2670.
12. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment / M. Soloway, C. Soloway, A. Eldefrawy [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 58. – P. 831–835.
13. Compliance rates with the Prostate Cancer Research International Active Surveillance (PRIAS) protocol and disease reclassification in noncompliers / L. Bokhorst, A. Alberts, A. Rannikko [et al.] // Eur. Urol. – 2015. – Vol. 68. – P. 814–821.
14. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations / C. Morash, R. Tey, C. Agbassi [et al.] // Can. Urol. Assoc. J. – 2015. – Vol. 9. – P. 171–178.
15. Surgical management after active surveillance for low-risk prostate cancer: Pathological outcomes compared with men undergoing immediate treatment / M. Dall'Era, J. Cowan, J. Simko [et al.] // BJU Int. – 2010. – Vol. 107. – P. 1232–1237.
16. Pathological findings at radical prostatectomy in patients initially managed by active surveillance: A comparative analysis / V. Iremashvili, M. Manoharan D. Rosenberg [et al.] // Prostate. – 2012. – Vol. 72. – P. 1573–1579.
17. Pathological findings at radical prostatectomy in Japanese prospective active surveillance cohort / M. Sugimoto, T. Shiraishi, H. Tsunemori [et al.] // Jpn. J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 40. – P. 973–979.
18. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome / C. Warlick, B. Trock, P. Landis

- [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2006. – Vol. 98. – P. 355–357.
19. Prospective study of antibiotic prophylaxis for prostate biopsy involving > 1100 men / R. Manecksha, G. Nason, M. Cullen [et al.] // Scientific World Journal. – 2012. – Vol. 2012. – Art. ID650858. – 4 pages.
20. Management options for low-risk prostate cancer: a report on comparative effectiveness and value / D. Ollendorf, J. Hayes, P. McMahon [et al.] // Institute for Clinical and Economic Review, Boston. – 2010. – 76 P.
21. Efficacy and safety of a dual inhibitor of 5-alpha-reductase types 1 and 2 (dutasteride) in men with benign prostatic hyperplasia / C. Roehrborn, P. Boyle, J. Nickel [et al.] // Urology. – 2002. – Vol. 60. – P. 434–441.
22. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) / J. Nickel, P. Gilling, T. Tammela [et al.] // BJU Int. – 2011. – Vol. 108. – P. 388–394.
23. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia / J. McConnell, C. Roehrborn, O. Bautista [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 2387–2398.
24. Efficacy and tolerability of doxazosin and finasteride, alone or in combination, in treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia: the Prospective European Doxazosin and Combination Therapy (PREDICT) trial / R. Kirby, C. Roehrborn, P. Boyle [et al.] // Urology. – 2003. – Vol. 61. – P. 119–126.
25. The effects of combination therapy with dutasteride and tamsulosin on clinical outcomes in men with symptomatic benign prostatic hyperplasia: 4-year results from the CombAT study / C. Roehrborn, P. Siami, J. Barkin [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 123–131.
26. Association of clinical benign prostatic hyperplasia with prostate cancer incidence and mortality revisited: a nationwide cohort study of 3009258 men / D. Orsted, S. Bojesen, S. Nielsen [et al.] // Eur. Urol. – 2011. – Vol. 60 (4). – P. 691–698.
27. Prostate carcinoma risk subsequent to diagnosis of benign prostatic hyperplasia: a population-based cohort study in Sweden / A. Chokkalingam, O. Nyren, J. Johansson [et al.] // Cancer. – 2003. – Vol. 98 (8). – P. 1727–1734.
28. Hormones and prostate cancer: current perspectives and future directions / A. Hsing, J. Reichardt, F. Stanczyk // Prostate. – 2002. – Vol. 52. – P. 213–235.
29. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males / R. Ross, L. Bernstein, R. Lobo [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 339. – P. 887–889.
30. Steers W. 5 alpha-reductase activity in the prostate / W. Steers // Urology. – 2001. – Vol. 58. – P. 17–24.
31. Dual 5-alpha-reductase inhibitor dutasteride induces atrophic changes and decreases relative cancer volume in human prostate / K czkowski, J. Giu, M. Somerville [et al.] // Urology. – 2005. – Vol. 65. – P. 76–82.
32. The influence of finasteride on the development of prostate cancer / I. Thompson, P. Goodman, C. Tangen [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – P. 215–224.
33. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer / L. Klotz, D. Vesprini, P. Sethukavalan [et al.] // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 272–277.
34. Guidelines on prostate cancer / N. Mottet, E. Bellmunt, R. van den Bergh [et al.] // European Association of Urology Guidelines. – EAU, 2015. – P. 1–137.
35. Differential expression of 5?alpha reductase isozymes in the prostate and its clinical implications / K. Wang, D. Fan, S. Jin [et al.] // Asian J. Andrology. – 2014. – Vol. 16. – P. 274–279.
36. Porten S. The independent value of tumour volume in a contemporary cohort of men treated with radical prostatectomy for clinically localized disease / S. Porten, M. Cooperberg, P. Carroll // B. J. U. Int. – 2010. – Vol. 105. – P. 472–475.
37. Should pathologists routinely report prostate tumor volume? The prognostic value of tumor volume in prostate cancer / T. Wolters, M. Roobol, P. van Leeuwen [et al.] // Eur. Urol. – 2010. – Vol. 57. – P. 821–829.
38. Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: for whom? / L. Klotz // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 8165–8169.
40. National Prostate Cancer Register of Sweden. Outcome of primary vs deferred radical prostatectomy in the National Prostate Cancer Register of Sweden Follow-Up Study / B. Holmström, E. Holmberg, L. Egevad [et al.] // J. Urol. – 2010. – Vol. 184 (4). – P. 1322–1327.