

М.І. Пилипенко, В.М. Лісовий

# Медицина, заснована на сумлінні: сучасні підходи до ведення хворих на рак передміхурової залози

Харківський національний медичний університет

Одержано 09.02.2018

Прийнято до друку 10.09.2018

Майже у половини хворих на рак передміхурової залози перебіг хвороби доброякісний і не загрожує життю. Але в деяких пацієнтів пухлини бувають з агресивними проявами і можуть призвести до смерті, якщо не проводити лікування. Отже, наразі постає проблема прогнозу характеру перебігу захворювання. Це дає можливість запобігти марному виснажливому лікуванню, коли пухлину можна контролювати мінімальним терапевтичним втручанням або навіть вести хворого лише під регулярним діагностичним контролем. Сьогодні існують реальні можливості диференціювати ступінь агресивності захворювання. Але те, що доведено в численних дослідженнях і визнано на нарадах спеціалістів, не стало повсякденною клінічною реальністю. Пояснення є складними. Настав час медицини, заснованої на сумлінні.

**Ключові слова:** рак передміхурової залози; ведення хворого; лікування; медицина, заснована на сумлінні.

*Time to focus on patients not profit*

*R.G. Evens, AJR 1989*

*...the absolute necessity for medical leadership to recognize the need for change; establish common professional values; create a vision; and provide courage, strength, and passion to make the correct strategic choices to empower the success of medicine in the future*

*R.W. Holden, AJR 1998*

## ВСТУП

Рак передміхурової залози (РПЗ) є одним з найпоширеніших діагнозів серед онкологічних хвороб у чоловіків. В одного із п'яти—шести чоловіків в якийсь момент життя розвинеться РПЗ. Більш того, у 50% чоловіків віком старше 50 років на аутопсії виявляють РПЗ, але ймовірність його клінічного діагнозу становить лише приблизно 18% [1]. В іншому аутопсійному дослідженні показано, що диференційована інтраепітеліальна неоплазія передміхурової залози — попередник РПЗ — наявна майже у 86% чоловіків віком від 80 років і старше. Захворюваність зростає із віком — понад 65% випадків діагностується в чоловіків 65 років і старше [2–5].

Розрахункова ймовірність померти від РПЗ для чоловіків встановлена у 2,8%, тоді як найбільш частою реальною причиною смерті чоловіків із діагнозом РПЗ є серцево-судинні захворювання [5, 6]. У 30–50% чоловіків, у яких діагностується РПЗ, перебіг хвороби доброякісний і не загрожує життю [7, 8].

Однак у деяких пацієнтів пухлини бувають з агресивними проявами і можуть призвести до смерті, якщо не проводити лікування. Отже, раннє виявлення агресивних форм РПЗ сприяє зниженню рівня смертності й дає шанс на успішне лікування [9, 10]. До широкого розповсюдження методів, які дозволяють раннє виявлення РПЗ, зокрема пальцевого ректального дослідження та трансректального ультразвукового дослідження (УЗД) і вимірювання рівня сироваткового простатспецифічного антигену (ПСА), у більшості чоловіків діагноз РПЗ встановлювали у стадії поширеної хвороби.

Таким чином, наразі постає проблема не тільки встановити точний діагноз РПЗ, але, що навіть важливіше, прогнозувати характер його перебігу з метою відбору хворих, яким реально необхідне активне цільове лікування. Це також дасть можливість запобігти марному виснажливому лікуванню у випадках, коли пухлину можна контролювати мінімальним терапевтичним втручанням або навіть вести хворого лише під регулярним діагностичним контролем.

## ДІАГНОСТИКА

R. Choo та співавтори [11] та L. Klotz [12] пропонують приймати рішення щодо втручання за кінетикою ПСА та/або гістологічною прогресією. Ця стратегія забезпечує залучення індивідуалізації терапії залежно 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 ведення пацієнтів із вперше виявленим РПЗ. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) відіграє важливу роль у початковому встановленні діагнозу РПЗ, 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 на можливості оцінки РПЗ: звичайна МРТ, T1- і T2-зв'язані послідовності, МР-спектроскопія, дифузійно-зв'язана візуалізація та динамічна контрастно підсилена МРТ. Усі форми лікування змінюють МРТ-особливості осередка передміхурової залози більшою чи меншою мірою, і важливо уміти розрізнити наслідки лікування та рецидивний або залишковий рак, щоб допомогти в подальшому клінічному веденні хворого [13].

Висловлюються сумніви щодо переваг проведення широкого скринінгу на РПЗ. У нещодавно опублікованому європейському дослідженні показано, що скринінг на РПЗ може зумовити зниження смертності від цього раку лише на 20%, але, щоб уникнути однієї смерті, треба радикально лікувати 48 хворих [14]. Результати цього дослідження свідчать, що, хоча скринінг та раннє виявлення дають переваги в плані зниження смертності, все ж створюється істотний ризик надлікування. Ця дилема лежить в основі вимоги селективного підходу до лікування [14, 15]. За оцінками, 50% чоловіків, у яких РПЗ діагностували на підставі результатів скринінгу, не мали б будь-яких клінічних симптомів РПЗ протягом усього їхнього життя [16]. Для запобігання надлишковому лікуванню у пацієнтів з неагресивною пухлиною треба брати до уваги очікувану тривалість життя і клінічні прояви, такі як стадія пухлини, рівень ПСА і критерій за Глісоном [8]. Нині за шкалою Глісона проводиться гістопатологічний аналіз біопсійного матеріалу, отриманого під контролем трансректальної ультрасонографії. Але це призводить до недооцінки агресивності пухлини в 26–41% біоптатів порівняно з оцінкою зразків, отриманих при простатектомії [17–20].

Існує доказ, що скринінг на РПЗ за рівнем ПСА у сироватці крові знижує смертність від цієї хвороби, але такий скринінг

іноді дає хибнопозитивний діагноз [21]. Частка хибнопозитивного результату варіює від 3,3 до 12,1% за один раунд, із яких у 12,5% випадків протягом трьох раундів виявляти принаймні один хибнопозитивний результат. Треба мати на увазі, що пальцеве ректальне дослідження, трансректальне УЗД і ПСА дещо обмежені в якості скринінгових тестів [10, 22, 23]. РПЗ, гіперплазія і запалення передміхурової залози характеризуються підвищеним рівнем ПСА різного ступеня [24–26]. Темп зростання рівня ПСА в сироватці крові протягом року до встановлення діагнозу (ПСА-швидкість), як показано низкою дослідників, істотно пов'язаний з часом рецидиву, канцерспецифічною смертністю [27–29] та дистанційною променевою терапією (ПТ) [30]. Звичайне УЗД, яке використовується для наведення при біопсії, недостатньо точне для прицільної біопсії навіть в доплер-режимі [31]. Більш чутливим для виявлення злоякісних осередків у передміхуровій залозі без істотної втрати специфічності є посилене контрастуванням трансректальне УЗД [32].

Досліджено КТ-ознаки, такі як нерівність краю передміхурової залози та облітерація кута між передміхуровою залозою і сусідніми сім'ями міхурцями. Стало очевидним, що дані КТ є ні достатньо чутливими, ні специфічними для виявлення проростання пухлини, що необхідно знати для терапевтичних рішень. МРТ, безумовно, має кращі, ніж КТ, контрастне і просторове розрізнення [33]. Оpubліковано багато порівняльних досліджень результатів МРТ з гістопатологічними висновками, і література містить низку МРТ-ознак виявлення екстракапсулярного розповсюдження пухлини [34–42].

У великому дослідженні E. Kulikowska та співавторів [43] визначали точність виявлення РПЗ за допомогою: (а) сірого та кольорового доплерівського трансректального УЗД; (б) надлишкового рівня ПСА у сироватці крові та (в) прицільної шестикратної трансректальної біопсії під контролем УЗД. Оцінено за УЗД-даними також зв'язок між ангиогенезом у пухлині і біологічною активністю пухлини. При використанні чорно-білих УЗ-зображень виявили 41,1% випадків раку, в той час як за допомогою кольорових доплерівських УЗ-зображень знайшли додатково ще 15,8% (усього 56,9%) випадків. Використовуючи прицільну біопсію, виявили 56,8% випадків раку, в той час як при шестикратній біопсії — 43,2% додаткових випадків раку (усього 100%). Гіперваскуляризація пухлини, визначаювана кольоровою ультразвуковою доплер-режимі, корелює з біологічною агресивністю пухлин. Автори зробили висновок, що чорно-біле трансректальне УЗД навіть у поєднанні з кольоровим доплерівським УЗ-зображенням недостатнє для скринінгу РПЗ, тому прицільна біопсія завжди повинна супроводжуватися шестикратним відбором біопсійних проб.

Анатомічні та метаболічні зображення передміхурової залози з МР-спектроскопією дають можливість оптимізувати планування лікування (вичікувальна тактика, хірургічне втручання або ПТ — інтенсивно модульована чи брахітерапія) і, отже, далі розширюють роль МРТ у досягненні дійсно індивідуального підходу до ведення конкретного пацієнта [44].

М. McNaughton-Collins та співавтори [10] вивчили вплив опромінення ділянки таза на рівень сироваткового ПСА. Хворі отримували опромінення в сумарній дозі 50,4 Гр і вище (1,8 Гр за фракцією) і 25,0 Гр при фракціях у 5,0 Гр. Виявлено різке зростання рівня ПСА протягом перших 3 тиж (до 3,7-кратного збільшення порівняно з початковим), а в кінці курсу лікування рівень ПСА вже майже не відрізнявся від початкового і в подальшому знижувався до 77%.

Отже, можна зазначити, що наразі існують реальні можливості достатньо певнено диференціювати випадки захворювання, коли необхідна радикальна лікувальна допомога хворому, від тих, які потребують або мінімальної терапевтичної підтримки, або ж лише регулярного періодичного огляду та консультації. Форми лікування хвороби широко варіюють від спостереження без втручання до дуже агресивної хірургії

або ПТ, яка наразі доступна в кількох варіантах. Багато дискусій триває щодо кращого або найбільш адекватного лікування для різних стадій цього захворювання.

## ЛІКУВАННЯ

Варіантів допомоги хворим безліч. Недавнє дослідження первинної допомоги, отриманої 11 892 чоловіками із вперше виявленим РПЗ, показало, що приблизно в 7% було обране активне спостереження, у 50% — радикальна простатектомія (РПЕ), 12% — дистанційна променева терапія (ДПТ), 13% — брахітерапія, 4% — кріодеструкція і 14% — андрогенна деприваційна терапія [45]. Інші методи лікування, такі як 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 РПЗ на момент встановлення діагнозу сприяли 99% відносної виживаності через 5 років після діагностування [4]. Однак у частини пацієнтів виявляли рецидиви пухлини, підозрювані на підставі пальцевого ректального обстеження або за підвищенням ПСА в крові. МРТ може відігравати важливу роль в оцінці стану таких пацієнтів.

Вибір лікування залежить від кількох факторів, зокрема ймовірності точного діагнозу РПЗ, 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 із різними формами лікування [46–48].

Оптимальне лікування для чоловіків з РПЗ залишається дискусійним з кількох причин. По-перше, актуальне питання можливості встановлення точного діагнозу, тому що діагностична візуалізація не завжди може визначити метастатичний РПЗ. 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 [49]. По-третє, скринінг на РПЗ на основі ПСА не завжди є певним. По-четверте, важлива увага у виборі методів лікування приділяється якості життя [50, 51]. Нарешті, враховуючи, що більшість пацієнтів із РПЗ є чоловіками похилого віку, старіння населення зумовлює важливість ретельного дослідження результатів лікування, оскільки останні можуть мати значний вплив на загальний стан здоров'я населення. У цьому сенсі саме використання великих баз даних є надзвичайно цінним і потужним джерелом для проведення епідеміологічних досліджень, тому що загальна популяція населення більш гетерогенна порівняно з лікарнями або центрами спостережних досліджень [52].

Оцінено результати очікуваної стратегії з селективною затримкою втручання та використанням визначення рівня ПСА чи гістологічних ознак прогресії як показань до початку лікування клінічно локалізованого РПЗ [6]. Активне спостереження за хворими із локалізованим РПЗ низького ступеня агресивності може знизити ризик надмірного лікування клінічно незначущої пухлини, зберігаючи при цьому можливість остаточної терапії для тих пацієнтів, які переходять з плином часу в розряд високого ризику.

Є кілька варіантів лікування при локалізованому РПЗ: РПЕ, брахітерапія, ДПТ, андрогенна терапія і активне спостереження [52–55]. Е.Н. Zhou та співавтори [52] вивчили зв'язок хворобоспецифічної виживаності за чотирма стандартними методами лікування (РПЕ, брахітерапія, ДПТ, андрогенна терапія) і спостереженням без лікування протягом 6 міс після встановлення діагнозу РПЗ. У дослідження були включені 10 179 чоловіків віком 65 років і більше з випадком РПЗ, діагностованим у період між 1999 і 2001 р., і наступним спостереженням до 2005 р. Методи лікування були клінічно прийнятними варіантами терапії захворювання. У цьому популяційному дослідженні показано, що РПЕ і брахітерапія пов'язані з підвищенням виживаності хворих.

Один зі стандартних методів лікування місцево-поширеного захворювання є радикальний курс ДПТ, поєднаний з андрогенною супресією. Великі багаточентрові рандомізовані дослідження в Європі [57] і Північній Америці [58] показали високу виживаність без ознак рецидиву при використанні цього підходу.

Брахітерапія окремо або в комбінації з ДПТ отримала широке визнання в якості першої лінії лікування в пацієнтів з локалізованим РПЗ [59–62].

N. Pervez та співавтори [61] вивчили гостру токсичність інтенсивно модульованої ПТ, поєднаної з андрогенною супресією, у групі хворих на РПЗ високого ризику. Сумарна вогнищева доза становила 68 Гр за 25 фракцій (2,72 Гр/фракція) протягом 5 тиж. Опроміювалися передміхурова залоза і сім'яні міхурці. Одночасно тазові лімфовузли отримали 45 Гр за 25 фракцій. Для лікування пацієнтів застосовувалася тототерапевтичний апарат з модуляцією інтенсивності. Прояви гострої токсичності фіксувалися щотижня протягом лікування і через 3 міс після завершення. Максимальна гостра токсичність була такою: 35% пацієнтів мали 2-й клас токсичності шлунково-кишкового тракту, а 33,3% — 2-й ступінь і 6,7% пацієнтів — 3-й ступінь сечостатевої токсичності. Через 3 міс після ПТ прояви токсичності істотно знизилися. Отже, досліджений режим поєднаної гормональної і радіотерапії добре переноситься.

C.R. King та D.S. Kapp [62] встановили, що для досягнення радикального результату кращими є сумарна доза 70 Гр для салважної радіотерапії і 66 Гр — для ад'ювантної. Ад'ювантна променева терапія (АПТ) (зразу після простатектомії) чи салважна променева терапія (СПТ) (тобто після підтвердження рецидиву) пропонуються для потенційно радикального лікування після невдалої РПЕ. Два рандомізовані дослідження продемонстрували підвищення безрецидивної виживаності для АПТ після РПЕ у пацієнтів з високим ступенем ризику, що визначаються як рТ3 або з позитивним хірургічним краєм [63–65]. Роль СПТ при біохімічному рецидиві після РПЕ також продемонстрована в численних дослідженнях [66, 67]. У двох дослідженнях АПТ сумарна доза на ложе пухлини становила 60 Гр [64] і 60–64 Гр [65]. Для СПТ Американське товариство терапевтичної радіології та онкології (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) на принципі консенсусу рекомендує високі дози радіації, як мінімум 64 Гр при звичайному фракціонуванні [68]. Існує достатньо доказів на підтримку ескалації дози до 78 Гр для радикальної ПТ при локалізованій пухлині залози [69–73].

Та все ж результати безлічі досліджень показали, що гострі ректальні реакції залежать від дози і за ступенем проявів пов'язані між собою. Післяопераційна ПТ призводить до більш гострих проявів шлунково-кишкової токсичності, ніж самостійна радикальна ПТ. Для післяопераційної ПТ розумно використовувати обмеження дози [74].

ПТ і РПЕ є широко прийнятими методами лікування клінічно локалізованого РПЗ. Хоча ці методи мають зіставні результати, значна кількість пацієнтів, які вибирають РП, врешті-решт пройдуть ПТ у формі або ад'ювантної, або салважної терапії [75, 76]. Залежно від патологоанатомічних результатів (наприклад екстракапсулярне проникнення, інвазія сім'яних міхурців, позитивні хірургічні краї), пацієнту, який проходить початкову первинну РПЕ, може знадобитися АПТ з гормональною терапією або без неї. АПТ часто призначається після РПЕ пацієнтам з високим ризиком (наприклад екстракапсулярне проникнення, інвазія сім'яних міхурців, позитивні хірургічні краї, висока рТ або високий показник за Глісоном) і, як було показано, задля зниження ризику метастазування та біохімічного рецидиву в чоловіків із позитивними патологоанатомічними результатами РПЕ [76]. Крім того, пацієнти, які спочатку мали РПЕ, надалі можуть піддаватися СПТ при стійкому зростанні ПСА як біохімічного показника рецидиву лікування. Питання про те, чи ПТ слід проводити

негайно, чи відкласти на період до підвищення рівня ПСА, залишається дискусійним [76, 77]. Вибір між цими процедурами (ПТ з або без гормональної терапії, первинна РПЕ плюс АПТ) багато в чому залежить від їх небажаних ефектів і переваг для конкретного хворого.

Загальні сторонні ефекти ПТ у нормальних тканинах включають ураження прямої кишки та/або сечового міхура. Документовано як гострі, так і пізні ураження шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи після високодозової ПТ. Токсичність з часом може більш поширитися, і гостра токсичність є важливим предиктором пізньої токсичності [78–82]. Гострі небажані ефекти можуть бути досить серйозними, призводячи до перерви запланованого курсу лікування в 10% пацієнтів [83].

Перманентна брахітерапія імплантами 1–125 з високою біологічно ефективною дозою 200 Гр дає 96,9% місцевого контролю РПЗ [84]. Однією з важливих переваг постійної імплантації радіоактивних зерен у пухлину є 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 пухлини [85, 86]. Тому різні схеми брахітерапії часто використовуються для контролю пухлини в різних стадіях. Результати лікування, як правило, визначаються за допомогою рівня біохімічного контролю [87]. Проблемою використання рівня ПСА як кінцевої точки позитивного результату лікування є те, що цей показник не демонструє різниці між тими, хто має системний рецидив порівняно з місцевим. У минулому пальцеве ректальне дослідження використовувалося для оцінки місцевого контролю. Наразі визнано, що шестикратна біопсія передміхурової залози є кращим методом для визначення залишкового або рецидивного місцевого захворювання [85].

## ВИСНОВКИ

У редакційній статті в «Journal of Clinical Oncology» A. Zietman [88] із Гарвардської медичної школи пише: «Те, що починалося як невелика тріщина в твердій концепції раннього виявлення і своєчасного лікування РПЗ, на 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 підвищення виживаності протягом перших 10 років від раннього виявлення [89, 90]. В одному дослідженні також показано, що кількість пацієнтів (близько 50%), яка за старими концепціями повинна бути пролікована, щоб дійсно врятувати лише одне життя, тривожно велика [89]. Ці дані в час, коли медичні витрати давно визнані непомірними для нації, мають бути посилені й реструктуровані за принципами доказовості з турботою, спрямованою переважно в бік доведення ефективності. Нахлинув істинний шторм 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 непопулярного активного спостереження. Навчання лікарів-резидентів на сьогодні настільки глибоко зосереджено на культурі раннього виявлення/раннього лікування, 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, які перебувають під консервативним спостереженням, фактично знижується [91]. Пояснення, як натяк, є складним і йде корінням у конфлікт між знанням і вірою з *тривожним відтінком економічних інтересів*. Настав час медицини, заснованої на сумлінні (conscience-based medicine)».



## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Holund B. (1980) Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 14: 29–35.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures*, 2007. Atlanta, GA: ACS; 2007, 3.
3. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. (2007) *Cancer Statistics*, 2007. *CA Cancer J. Clin.*, 57: 43–66.
4. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. (2010) *Cancer Statistics*, 2010. *CA Cancer J. Clin.*, 60: 277–300.
5. Canadian Cancer Society/National Cancer Institute of Canada (2008) In: *Canadian Cancer Statistics*. Toronto: National Institute of Cancer.
6. Franks L.M. (1973) *Proceedings: Etiology, epidemiology, and pathology of prostatic cancer*. *Cancer*, 32: 1092–1095.
7. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P. et al. (1995) Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathol. Res. Pract.*, 191: 838–841.
8. Walsh P.C., DeWeese T.L., Eisenberger M.A. (2007) *Clinical practice: localized prostate cancer*. *N. Engl. J. Med.*, 357: 2696–2705.
9. American Cancer Society. *Prostate Cancer*. Atlanta, Ga: 1999.
10. McNaughton-Collins M., Ransohoff D.F., Barry M.J. (1997) Early detection of prostate cancer: serendipity strikes again. *JAMA*, 278: 1516–1519.
11. Choo R., Klotz L., Danjoux C. et al. (2002) 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.
12. Klotz L. (2005) Active surveillance for prostate cancer: For whom? *J. Clin. Oncol.*, 23: 8165–8169.
13. Vargas H.A., Wassberg C., Akin O., Hricak H. (2012) MR imaging of treated prostate cancer. *Radiology*, 262: 26–42.
14. Sakr W.A., Grignon D.J., Haas G.P. et al. (1995) Epidemiology of high grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Pathol. Res. Pract.*, 191(9): 838–841.
15. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.*, 360: 1320–1328.
16. Draisma G., Boer R., Otto S.J. et al. (2003) 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.*, 95: 868–878.
17. Kvele R., Minller B., Wahlqvist R. et al. (2009) Concordance between Gleason scores of needle biopsies and radical prostatectomy specimens: a population-based study. *BJU Int.*, 103: 1647–1654.
18. Divrik R.T., Eroglu A., Sahin A. et al. (2007) Increasing the number of biopsies increases the concordance of Gleason scores of needle biopsies and prostatectomy specimens. *Urol. Oncol.*, 25: 376–382.
19. Tomioka S., Nakatsu H., Suzuki N. et al. (2006) Comparison of Gleason grade and score between preoperative biopsy and prostatectomy specimens in prostate cancer. *Int. J. Urol.*, 13: 555–559.
20. Rajinikanth A., Manoharan M., Soloway C.T. et al. (2008) Trends in Gleason score: concordance between biopsy and prostatectomy over 15 years. *Urology*, 72: 177–182.
21. Kipelainen T.P., Tammela T.L.J., Maattanen L. et al. (2010) False-positive screening results in the Finnish prostate cancer screening trial. *Br. J. Cancer*, 102: 469–474.
22. Benson M.C., McMahon D.J., Cooner W.H., Olsson C.A. (1993) An algorithm for prostate cancer detection in a patient population using prostate specific antigen and prostate specific antigen density. *World J. Urol.*, 11: 206–213.
23. Lee F., Torp-Pedersen S.T., Siders D.B. et al. (1989) Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostatic carcinoma. *Radiology*, 170: 609–615.
24. Lee F., Littrup P.J., Torp-Pedersen S.T. et al. (1988) Prostate cancer: comparison of transrectal US and digital rectal examination for screening. *Radiology*, 168: 389–394.
25. Lee F., Littrup P.J., Loft-Christensen L. et al. (1992) Predicted prostate specific antigen results using transrectal ultrasound gland volume: differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer. *Cancer*, 70: 211–220.
26. Lee F., Littrup P.J. (1992) 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.*, 16: 69–73.
27. D'Amico A.V., Chen M., Roehl K. et al. (2005) Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N. Engl. J. Med.*, 351: 125–135.
28. Sengupta S., Myers R.P. et al. (2005) Preoperative prostate-specific antigen doubling time and velocity are strong and independent predictors of outcomes following radical prostatectomy. *J. Urol.*, 174: 2191–2196.
29. Patel D.A., Presti J.C., McBeal J.E. et al. (2005) Preoperative PSA velocity is an independent prognostic factor for relapse after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.*, 23: 6157–6162.
30. D'Amico A.V., Renshaw A.A., Sussman B. et al. (2005) Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy. *JAMA*, 294: 440–447.
31. Cornud F., Belin X., Piron D. et al. (1997) Color Doppler-guided prostate biopsies in 591 patients with an elevated serum PSA level: impact on Gleason score for nonpalpable lesions. *Urology*, 49: 709–715.
32. Halpern E.J., Rosenberg M., Gomella L.G. (2001) Prostate Cancer: Contrast-enhanced US for detection. *Radiology*, 219: 219–225.
33. Lawton C.A., Grignon D., Newhouse J.H. et al. (1999) Prostatic carcinoma. *RadioGraphics*, 19: 185–203.
34. Perrotti M., Kaufman R.P., Jennings T.A. et al. (1996) Endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J. Urol.*, 156: 106–109.
35. Huch Boni R.A., Boner J.A., Debatin J.F. et al. (1995) Optimization of prostate carcinoma staging: comparison of imaging and clinical methods. *Clin. Radiol.*, 50: 593–600.
36. Giri P.G., Walsh J.W., Hazra T.A. et al. (1982) Role of computed tomography in the evaluation and management of carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 8: 283–287.
37. Chelsky M.J., Schnall M.D., Seidman E.J., Pollack H.M. (1993) Use of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. *J. Urol.*, 150: 391–395.
38. Jager G.J., Barentsz J.O., de la Rosette J.J., Rosenbusch G. (1994) Preliminary results of endorectal surface coil magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer. *Radiologie*, 34: 129–133.
39. McSherry S.A., Levy F., Schiebler M.L. et al. (1991) 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.*, 146: 85–89.
40. Chefchaoui M.C., Flam T., Cornud F. et al. (1996) Results of endorectal MRI in local staging of prostate cancer: correlation with specimens from prostatectomy. *J. Urol.*, 102: 51–55.
41. Bartolozzi C., Menchi I., Lencioni R. et al. (1996) Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. *Eur. Radiol.*, 6: 339–345.
42. Bates T.S., Cavanagh P.M., Speakman M., Gillatt D.A. (1996) Endorectal MRI using a 0.5 T mid-field system in the staging of localized prostate cancer. *Clin. Radiol.*, 51: 550–553.
43. Kuligowska E., Barish M.A., Fenlon H.M., Blake M. (2001) Predictors of Prostate Carcinoma: Accuracy of Gray-Scale and Color Doppler US and Serum Markers. *Radiology*, 220: 757–764.
44. Claus F.G., Hricak H., Flattery R.R. (2004) Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and <sup>1</sup>HMR spectroscopy. *RadioGraphics*, 24: S167–S180.
45. Cooperberg M.R., Broering J.M., Carroll P.R. (2010) Time trends and local variation in primary treatment of localized prostate cancer. *J. Clin. Oncol.*, 28: 1117–1123.
46. Potters L., Klein E.A. et al. (2004) Monotherapy for stage T1–T2 prostate cancer: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiation Oncol.*, 71: 29–33.
47. Ciezki J.P., Klein E.A., Angermeier K. et al. (2004) 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.*, 60: 1347–1350.
48. Roemeling S., Roobol M.J. et al. (2006) Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur. Urol.*, 50: 475–482.
49. Bracarda S., Cobelli O., Greco C. et al. (2005) Cancer of prostate. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 56: 379–396.
50. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. (2005) Radical prostatectomy versus watchful waiting in early CaP. *N. Engl. J. Med.*, 352: 1977–1984.
51. Steineck G., Helgesen F., Adolfsson J. et al. (2002) Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N. Engl. J. Med.*, 347: 790–796.
52. Zhou E.H., Ellis R.J. et al. (2009) Radiotherapy and survival in prostate cancer patients: a population-based study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 73: 15–23.
53. Thompson I., Thrasher J.B., Aus G. et al. (2007) Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J. Urol.*, 177: 2106–2131.
54. Wilt T.J., Macdonald R., Rutks I. et al. (2008) Systematic review: The comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann. Intern. Med.*, 148: 435–448.
55. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. (1998) Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 280: 969–974.
56. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. (2002) Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer. *Lancet*, 360: 103–106.
57. Hanks G.E., Pajk T.F., Porter A. et al. (2003) Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J. Clin. Oncol.*, 21: 3972–3978.
58. Sylvester J.E., Blasko J.C., Grimm P.D. et al. (2003) 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.*, 57: 944–952.
59. Potters L., Morgenstem C., Calugaru E. et al. (2005) 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J. Urol.*, 173: 1562–1566.
60. Zelefsky M.J., Yamada Y., Fuks Z. et al. (2008) 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.*, 71: 1028–1033.
61. Pervez N., Small C., Mackenzie M. et al. (2010) Acute toxicity in high-risk prostate cancer patients treated with androgen suppression and hypofractionated intensity modulated radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 76: 57–64.
62. King C.R., Kapp D.S. (2008) Radiotherapy after prostatectomy: is the evidence for dose escalation out there? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 71: 346–350.
63. Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomized controlled trial. *Lancet*, 366: 572–578.
64. Thompson I.M., Tangen C.M., Paradelo J. et al. (2006) Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: A randomized trial. *JAMA*, 296: 2329–2335.
65. Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W. et al. (2007) Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.*, 25: 2035–2041.
66. Hayes S.B., Pollack A. (2005) Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J. Clin. Oncol.*, 23: 8204–8211.
67. Cox J.D., Gallagher M.J., Hammond E.H. et al. (1999) Consensus statement on radiation therapy of prostate cancer: Guidelines for prostate rebiopsy after radiation and for radiation therapy with rising PSA levels after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.*, 17: 1155–1163.
68. Pollack A., Zagars G.K., Starkschall G. et al. (2002) Prostate cancer radiation dose-response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 53: 1097–1105.
69. Zietman A.L., DeSilvio M.L., Slater J.D. et al. (2005) Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate. *JAMA*, 294: 1233–1239.
70. Eade T.N., Hanlon A.L., Horwitz E.M. et al. (2007) What dose of external beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 68: 682–689.
71. Zelefsky M.J., Leibel S.A., Gaudin P.B. et al. (1998) Dose-escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 41: 491–500.
72. Valicenti R.K., Gomella L.G., Ismail M. et al. (1998) Effect of higher radiation dose on biochemical control after radical prostatectomy for pT3N0 prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 42: 501–506.
73. Anscher M.S., Clough R., Dodge R. (2000) Radiotherapy for a rising PSA after radical prostatectomy: The first 10 years. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 48: 369–375.
74. Cheng J.C., Schultheiss T.E., Nguyen K.H., Wong J.Y. (2008) Acute toxicity in definitive versus postprostatectomy image-guided radiotherapy for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 71: 351–357.
75. Kupelian P.A., Potters L., Khuntia D. et al. (2004) 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.*, 58: 25–33.

76. Swanson G.P., Hussey M.A., Tangen C.M. et al. (2007) Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: Analysis of patterns of treatment failure. *J. Clin. Oncol.*, 25: 2225–2229.

77. Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. (2005) Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: A randomised controlled trial. *Lancet*, 366: 572–578.

78. Skwarchuk M.W., Jackson A., Zelefsky M.J. et al. (2000) Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer: Multivariate analysis and dose-response. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47: 103–113.

79. Kupelian P.A., Reddy C.A., Carlson T.P. et al. (2002) Dose/volume relationship of late rectal bleeding after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer J.*, 8: 62–66.

80. O'Brien P.C., Franklin C.I., Poulsen M.G. et al. (2002) Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 54: 442–449.

81. De Meerleer G., Vakaet L., Meersschout S. et al. (2004) Intensity modulated radiotherapy as primary treatment for prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 60: 777–787.

82. Schultheiss T.E., Lee W.R., Hunt M.A. et al. (1997) Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 3–11.

83. Yeoh E.E., Botten R., Russo A. et al. (2000) Chronic effects of therapeutic irradiation for localized prostatic carcinoma on anorectal function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 47: 915–924.

84. Stone N.N., Stock R.G., Cesaretti J.A., Unger P. (2010) Local control following permanent prostate brachytherapy: effect of high biologically effective dose on biopsy results and oncologic outcomes. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 76: 355–360.

85. Stone N.N., Stock R.G., Unger P. (2005) Intermediate-term biochemical and local control following I-125 brachytherapy for prostate cancer. *J. Urol.*, 173: 803–807.

86. Stock R.G., Cahlon O., Cesaretti J., et al. (2004) Combined modality treatment in the management of high risk prostate cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 59: 1352–1359.

87. Cox J.D., Grignon D.J., Kaplan R.S. (1997) Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 37: 1035–1041.

88. Zietman A. (2009) Evidence-Based Medicine, Conscience-Based Medicine, and the Management of Low-Risk Prostate Cancer. *J. Clin. Oncol.*, 24: 4935–4936.

89. Schroder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. (2009) Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N. Engl. J. Med.*, 360: 1320–1328.

90. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. et al. (2009) Mortality results from a randomized prostate cancer screening trial. *N. Engl. J. Med.*, 360: 1310–1319.

91. Cooperberg M.R., Lubeck D.P., Meng M.V. et al. (2004) The changing face of low-risk prostate cancer: Trends in clinical presentation and primary management. *J. Clin. Oncol.*, 22: 2141–2149.

### Медицина, основанная на совести: современные подходы к ведению больных раком предстательной железы

Н.И. Пилипенко, В.Н. Лисовый

Харьковский национальный медицинский университет

**Резюме.** Почти у половины больных раком предстательной железы болезнь протекает доброкачественно и не угрожает жизни. Но у некоторых пациентов опухоли бывают с агрессивными проявлениями и могут привести к смерти, если не проводить лечение. Итак, сейчас возникает проблема прогноза

характера течения заболевания. Это позволит предотвратить бесполезное изнурительное лечение, когда опухоль можно контролировать минимальным терапевтическим вмешательством или даже вести больного только под регулярным диагностическим контролем. Сейчас существуют реальные возможности дифференцировать степень агрессивности заболевания. Но то, что доказано во многочисленных исследованиях и признано на совещаниях специалистов, не стало повседневной клинической реальностью. Объяснения сложны. Пришло время медицины, основанной на совести.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы; ведение больного; лечение; медицина, основанная на совести.

### Conscience-based medicine: new approaches to doing prostate cancer patients

M.I. Pylypenko, V.M. Lisovy

Kharkiv National Medical University

**Summary.** Prostate cancer in the vast majority of patients proceeds benignly and does not endanger life. Nevertheless, tumors in some patients have aggressive manifestations and can lead to death if they are not treated. So, there was a problem forecasting the nature of the course of the disease. This prevents useless difficult treatment when the tumor can be controlled by minimal therapeutic intervention or even lead the patient only under regular diagnostic control. Currently, there are real opportunities to differentiate the degree of anxiety of the disease. However, what has been proven in numerous studies and acknowledged at expert meetings has not become an everyday clinical reality. Explanations are difficult. It is time to practice conscience-based medicine.

**Key words:** prostate cancer; management of patients; treatment; conscience-based medicine.

Адреса:

Пилипенко Микола Іванович

6102, Харків, просп. Науки, 4

Харківський національний університет

E-mail: pilip\_nicholas@ukr.net

Correspondence:

Mykola Pylypenko

4 Nauky ave., Kharkiv 61022

Kharkiv National Medical University

E-mail: pilip\_nicholas@ukr.net