

# Радикальная лучевая терапия локализованного рака предстательной железы

С.В. Канаев, д-р мед. наук, проф.

*...надо помнить, что реальное сравнение результатов лечения локализованного рака путем радикальной простатэктомии и любыми консервативными методами, включая лучевую терапию, связано со значительными трудностями из-за реальной возможности недооценки степени распространения опухолевого процесса существующими диагностическими методами.*

По данным US National Cancer Data Base [34], в период с 1992 по 1995 г. количество больных с локализованным раком предстательной железы выросло с 69,3% до 76,7%. Причем, 34% из них подверглись простатэктомии, 26,3% – дистанционному облучению, 2,2% – брахитерапии, 11,7% – гормонотерапии, другим вариантам лечения – 4,1% и не лечились – 21,6%. Опрос [16], проведенный среди американских урологов и онкологов, показал, что 80% урологов предпочитают использовать при локализованном раке хирургическое вмешательство, а 92% радиационных онкологов – лучевую терапию. Для многих урологов радикальная простатэктомия в случае локализованного рака остается наиболее популярным методом лечения для мужчин в возрасте до 70 лет, не имеющих серьезной сопутствующей патологии [15]. И эта позиция имеет довольно серьезные основания, ибо рак предстательной железы является мультифокальным, гетерогенным заболеванием [45]. Степень дифференцировки опухоли, найденная при биопсии и реально установленная на основе морфологического анализа операционного материала, полученного после простатэктомии, совпадают далеко не всегда [10, 12]. В то же время выживаемость, несомненно, зависит от степени дифференцировки опухоли. Например, у больных, которые подверглись радикальной простатэктомии, 10-летняя выживаемость при G1 равнялась 94%, G2 – 87%, G3 – 67%, лучевой терапии – 90%, 76% и 53% соответственно [16]. Наиболее популярна для оценки степени дифференцировки шкала Глисона [20, 21]. Если степень дифференцировки оценивается в 2–4 единицы, то это – хорошо дифференцированный рак; 5–6 – умеренно хорошо дифференцированный; 7 – дифференцировка от умеренной до плохой; 8–10 – плохо дифференцированная опухоль [1, 35, 50]. F. Debruyne и H. Beerlage [15] нашли, что шкала Глисона, определенная при биопсии, и та же шкала, рассчитанная после гистологического анализа материала простатэктомии, совпадают только в 40%.

По-прежнему острой, несмотря на все успехи диагностики, остается проблема занижения во время клинического обследования реальной степени распространения опухолевого процесса. Например, позитивные хирургические края после радикальной простатэктомии отмечаются у 15–40% пациентов локализованным раком, включая непальпируемые опухоли [11, 35].

В какой-то мере составить достаточно корректное впечатление об истинной степени распространения рака предстательной железы помогает таблица A. Partin [36], которая базируется на большом количестве гистологических исследований материала, полученного в результате простатэктомии. В таблице принимается во внимание размер первичной опухоли (T), уровень PSA и шкалы Глисона, определяется наличие прорастания капсулы и инвазии семенных пузырьков. Выяснилось, что даже очень небольшие опухоли с низким числом баллов по шкале Глисона и PSA > 10 нг/мл или с дифференцировкой по шкале Глисона более 7, независимо от значения T или уровня PSA, имеют высокую степень вероятности (>50%) микроскопического распространения опухоли за пределы железы. Исходя из этого, можно предположить [25], что только пациенты с T1b или T2a опухолями, с количеством баллов по шкале Глисона < 6 и PSA < 10 нг/мл имеют 80% или более вероятность того, что они действительно страдают локализованным раком предстательной железы.

Учитывая все вышесказанное, надо помнить, что реальное сравнение результатов лечения локализованного рака путем радикальной простатэктомии и любыми консервативными методами, включая лучевую терапию, связано со значительными трудностями из-за реальной возможности недооценки степени распространения опухолевого процесса существующими диагностическими методами.

Конвенциональная дистанционная радиотерапия дает достаточно хорошие отдаленные результаты при лечении локализованного рака предстательной железы. Так, по данным M. Bagshaw и соавт. [3], наблюдавших 1119 больных, которым проводили на

предстательную железу порядка 70 Гр, 15-летняя безрецидивная выживаемость при T0 была 85%, T1 – 70%, T2 – 50%, T3 – 35%. Величина локального контроля составляла 90%, 70%, 55% и 50% соответственно. С. Perez и сопр. [37] проанализировали свои данные о 963 больных и установили, что 10-летняя безрецидивная выживаемость для T1c составляла 70%, T2 – 60%, T3 – 45%. Согласно сообщению D. Kuban и соавт. [31] (652 пациента), 10-летняя безрецидивная выживаемость в случаях T1в равнялась 66%, T2а – 57%, T2в, с – 48%.

В рандомизированном исследовании [51], проведенном RTOG, для изучения эффективности дистанционного облучения локализованного рака предстательной железы (суммарная очаговая доза на железу 60–78 Гр) было показано, что у больных с умеренно дифференцированным раком отдаленные результаты лечения не зависели от величины суммарной очаговой дозы (СОД). Однако у пациентов с плохо дифференцированным раком (шкала Глисона 8–10) 10-летняя выживаемость при СОД выше 66 Гр оказалась 27 %, а если СОД была ниже 66 Гр – 16%.

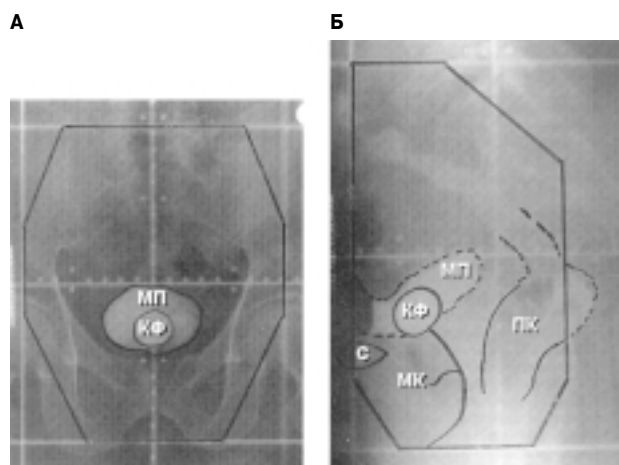
Одна из главных характеристик эффективности облучения – частота локальных рецидивов. Например, у больных с T1в [3] за 10-летний период наблюдения она оказалась равной 20%, T2 – 24% [37], T3 – 40% [37].

Не менее важен и показатель наличия отдаленных метастазов на протяжении этого же срока. Они выявляются в среднем у 20% пациентов с T1в и T2 и 40% – с T3 [37]. Однако необходимо подчеркнуть, что частота отдаленных метастазов довольно тесно коррелирует со степенью дифференцировки опухоли [21]. Отмечается и отчетливая зависимость между актуриальной 10-летней частотой отдаленных метастазов и уровнем PSA до лечения. Например, при PSA < 4 нг/мл она равнялась порядка 18%, PSA от 4 нг/мл до 20 нг/мл – 60% и PSA > 20 нг/мл – 78% [37].

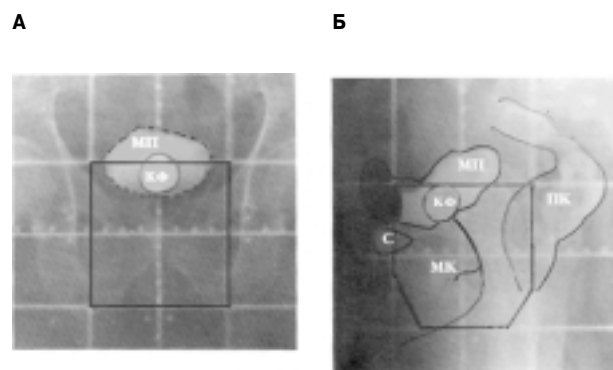
Значительным шагом вперед явилось введение в клиническую практику дистанционного конформного облучения локализованного рака предстательной железы. При конформной терапии G. Hanks и соавт. [23] изучи-

ли роль дозной нагрузки на результат лечения. Для больных, включенных в группу низкого риска (PSA < 10 нг/мл), величина дозы не имела существенного значения. Однако для больных с умеренным (PSA 10–19,9 нг/мл) или с высоким риском (PSA ≥ 20 нг/мл) уровень радиационной нагрузки был важнейшим прогностическим фактором. 5-летняя выживаемость без биохимических (т. е. нормальное значение PSA) признаков рецидива при дозе 70 Гр в группе умеренного риска равнялась 41%, 76 Гр – 75%, высокого риска – 10% и 32% соответственно. N. Fukunago-Johnson и соавт. [19] при опухолях T1–2 подводили к железе порядка 69 Гр. В группе низкого риска (PSA ≤ 10 нг/мл; дифференцировка по шкале Глисона 6 или меньше) 5-летняя выживаемость без биохимических признаков рецидива составила 75%, высокого – 37%.

Фактор, который несомненно сказывается на качестве жизни больных, это – частота радиационных осложнений. Появление этих осложнений зависит от лучевой нагрузки на прямую кишку и мочевого пузыря. Именно здесь отчетливо выявляются преимущества конформного облучения перед конвенциональным [37]. При конформной терапии суммарную очаговую дозу (СОД) 65 Гр или более получает 33,7% объема прямой кишки и 22% мочевого пузыря, а 70 Гр или более – 8,5% и 6,3% соответственно. В то же время при конвенциональном облучении эти показатели составляют для прямой кишки – 62,7% и 28,8%, мочевого пузыря – 50,5% и 19,4% соответственно. Разумеется, что подобное различие в дозных нагрузках сказывается и на числе лучевых осложнений. Умеренные изменения со стороны мочевыделительной системы встречаются при конформном облучении в 2–5%, диарея – 3–6%, проктиты, ректиты, кровотечения из прямой кишки – 3%, а в случае конвенциональной терапии – 6–9%, 9–21% и 12% соответственно [37]. По данным Р. Корег и соавт. [29], число ранних лучевых осложнений при конформной терапии по сравнению с конвенциональной сокращается с 16% до 8%. Причем, в целом уменьшается и количество поздних осложнений с 15% до 5% [14].



**Рис. 1.** Радиационные поля, используемые при лечении рака предстательной железы.  
**А** – прямая проекция; **Б** – боковая проекция.  
 МП – мочевого пузыря; КФ – катетер Фолея; МК – мочеиспускательный канал; ПК – прямая кишка; С – симфиз.



**Рис. 2.** Радиационные поля, используемые при лечении рака предстательной железы с выделением отдельного поля для добавочной лучевой нагрузки на опухоль.  
**А** – прямая проекция; **Б** – боковая проекция.  
 Отдельно выделено прямоугольное поле для подведения добавочной дозы на опухоль.  
 МП – мочевого пузыря; КФ – катетер Фолея; МК – мочеиспускательный канал; ПК – прямая кишка; С – симфиз.

Осуществление как конвенциональной, так и конформной радиотерапии требует высокого технического оснащения радиоонкологического отделения. Прежде всего необходима прецизионная топометрическая подготовка. Она должна быть выполнена либо на томографе-симуляторе, либо на симуляторе с компьютерной томографической приставкой (симуляторе-томографе). Обычного симулятора для подготовки к такому облучению недостаточно.

Больной должен быть фиксирован на лечебном радиотерапевтическом столе с помощью изготовленной из специального материала «кроватки», вверх она распространяется до нижней части грудной клетки, а вниз – до середины бедра. При наличии подобного приспособления средняя ошибка в точности укладки больного во время ежедневных радиотерапевтических процедур не превышает 3 мм, а без него доходит до 8 мм [22]. При дистанционном конвенциональном облучении верхняя граница поля проходит на уровне  $L_4-S_1$ , нижняя – нижний край седалищного бугра, передняя – между передней и средней третью лобковой кости, задняя – середина прямой кишки. Во время топометрии (рис. 1 и 2) контрастируются прямая кишка, мочеиспускательный канал и мочевого пузыря (катетер Фолея с контрастным веществом).

При планировании также необходимо учитывать, что стандартная девиация предстательной железы в передне-заднем направлении составляет 2,8 мм, в латеральном – 1,4 мм [44]. Обычно размеры полей составляют 8 x 10 см, но не более чем 10 x 12 см. На такой большой объем обычно подводится не более 45 Гр. При лечении используется обычное фракционирование 1,8–2,0 Гр x 5 раз в неделю.

При планировании облучения необходимо исходить из определений, введенных ICRU [26]. Прежде всего, нужно различить так называемый *большой опухолевый объем*, т. е. объем, на который должна быть подведена адекватная доза для достижения локального контроля. Идентификация большого опухолевого объема необходима для контроля за реакцией опухоли на облучение. Для T1 и T2 этот объем представляет собой вся предстательная железа, на которую должна быть подведена доза при конформном облучении 68–70 Гр, примерно за 7 нед [37].

Следующее понятие, введенное ICRU [26] – *клинический объем мишени* – это объем больший, чем опухолевый объем, поскольку включает в себя зону субклинических проявлений заболевания, которые не могут быть определены существующими диагностическими методами. При лечении локализованного рака он определяется как плюс 0,5–0,8 см вокруг предстательной железы и семенных пузырьков. При расчете дозного распределения обязательно учитывается и величина планируемого объема мишени, т. е. геометрической концепции, принятой для того, чтобы обеспечить подведение дозы к клиническому объему мишени. Планируемый объем мишени практически составляет порядка плюс 1,5 см вокруг предстательной железы (рис. 3).

Для радикального лечения локализованного рака предстательной железы в ряде случаев используют так называемые импланты  $^{125}\text{I}$ ,  $^{193}\text{Pd}$ ,  $^{192}\text{Ir}$ , которые вводят непосредственно в железу.

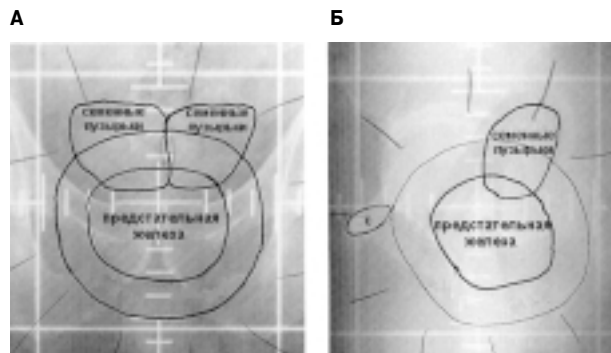


Рис. 3. Конформные радиационные поля, используемые при лечении рака предстательной железы.

А – прямая проекция; Б – боковая проекция.

Наружный контур вокруг предстательной железы очерчивает так называемый планируемый объем мишени.

Суммарная очаговая доза (СОД)  $^{125}\text{I}$  составляет 140–160 Гр [54]. Учитывая период полураспада препарата (60 дней), это означает, что облучение происходит с интенсивностью 8 сГр/ч. Применение [4, 24, 46]  $^{125}\text{I}$  дает общую 5-летнюю выживаемость в случаях T1 и T2 – 80%, T3 – 70%. В течение этого срока число локальных рецидивов для T1 составило 15%, T2–T3 – от 40% до 50% [4]. Причем, количество локальных рецидивов резко возросло, если СОД была меньше 150 Гр. Важное значение имеет гомогенность распределения дозы в железе. Число рецидивов при гомогенном распределении находится в пределах 5%, а при негемогенном – 24% [46].

В Академическом медицинском центре в Амстердаме [8] использовали импланты  $^{125}\text{I}$  (СОД 160 Гр) у 102 больных с опухолями T1–T2N0 (T1c – 4 больных, T2a – 73 и T2b – 25 человек). 7-летняя безрецидивная выживаемость составила 83%. L. Blank и соавт. [8] полагают, что  $^{125}\text{I}$  в виде единственного метода лечения можно использовать у пациентов с опухолями T1c и T2 и PSA <10 нг/мл независимо от дифференцировки по шкале Глисона. P. Hoskin [25] считает, что импланты  $^{125}\text{I}$  в качестве монотерапии допустимо применять лишь в случаях T1b или T2a с дифференцировкой по шкале Глисона <6 и PSA <10 нг/мл.

Ряд авторов придерживается мнения, что радикальная простатэктомия дает лучшие результаты, чем брахитерапия даже у пациентов с низким риском рецидива заболевания, когда опухоль не выходит за пределы железы [38, 41] и значительно более эффективна, чем брахитерапия при среднем и высоком риске [13].

В 2000 г. ESTRO, Урологическая брахитерапевтическая группа и EORTC [2] разработали совместные рекомендации по использованию брахитерапии в качестве единственного метода лечения у больных локализованным раком предстательной железы:

- биопсия опухоли и измерение ее объема должны делаться с помощью трансректального ультразвукового исследования;
- необходимо производить не менее 6–12 биопсий;
- желательна лапароскопическое исследование тазовых лимфатических узлов;
- суммарная очаговая доза (СОД) для  $^{125}\text{I}$  – 160 Гр,  $^{193}\text{Pd}$  – 115–125 Гр. Если брахитерапия применяется в качестве «добавки» (boost) к дистанционному облучению

нию, то СОД уменьшается для  $^{125}\text{I}$  до 95–100 Гр,  $^{193}\text{Pd}$  – 90–100 Гр;

- брахитерапия показана при T1c – T2b, дифференцировка опухоли по шкале Глисона 6 или менее и PSA < 10 нг/мл.

В литературе опубликовано немало работ по сравнительной оценке эффективности дистанционного облучения и брахитерапии в лечении локализованного рака предстательной железы. D. Beyer и D. Brachman [6] применили для брахитерапии импланты  $^{125}\text{I}$  (СОД 160 Гр) и конвенциональное дистанционное облучение (СОД порядка 66,6 Гр) при лечении локализованного рака (T1 и T2). В группе брахитерапии было 1527 пациентов, дистанционного облучения – 695. Пятилетняя безрецидивная выживаемость при использовании дистанционного облучения составила 69%, брахитерапии – 71% (различие статистически недостоверно). Не было различий для опухолей T1 (78% и 83% соответственно) и T2 (67% и 67% соответственно). Однако имелись существенные различия в случаях, если дифференцировка опухоли по шкале Глисона определялась в 8–10 баллов (52% и 28% соответственно). Другим важным фактором оказался уровень PSA. Пациенты с низким уровнем PSA (10–20 нг/мл) имели 5-летнюю безрецидивную выживаемость при дистанционном облучении – 70%, брахитерапии – 53% ( $p=0,001$ ). Если же значение PSA находилось в пределах 0–4 нг/мл или >4–10 нг/мл, либо >20 нг/мл, то конечные результаты лучевой терапии не зависели от ее варианта. Аналогичные результаты были получены и другими авторами [33, 41, 52]. Анализируя свой собственный клинический опыт и литературные данные, D. Beyer и D. Brachman [6] полагают, что дистанционное облучение и брахитерапия одинаково эффективны при низком риске (T1–2, дифференцировка по шкале Глисона < 6 и PSA < 10 нг/мл). Если уровень PSA > 20 нг/мл, то лучевая терапия не может обеспечить получение удовлетворительных результатов.

В радиационной онкологии достаточно популярна идея о целесообразности сочетания дистанционного облучения и брахитерапии в лечении локализованного рака предстательной железы. По-видимому, здесь более предпочтительным является использование имплантов  $^{192}\text{Ir}$ , обеспечивающего интенсивность облучения 40–70 сГр/ч [43]. В частности, перспективным представляется сочетание [49] лечения  $^{192}\text{Ir}$  (СОД 30–40 Гр) с дистанционным облучением (СОД 40–45 Гр).

К. Khan и соавт. [28] применяли временно вводимые в же-

лезу импланты  $^{192}\text{Ir}$  методом «афтерлодинга» в сочетании с дистанционным облучением в СОД порядка 31 Гр. В этих случаях 5-летняя безрецидивная выживаемость для T1b составила 89,5%, T2a – 89,9%, T2b – 67,4%, T3 – 48,8%.

Как считает P. Hoskin [25], брахитерапию нужно использовать в лечении локализованного рака предстательной железы совместно с дистанционным облучением для стадий, начиная с T1b и выше, дифференцировкой по шкале Глисона > 6, PSA > 10 нг/мл. Это связано с тем, что при этих параметрах существует значительный риск экстракапсулярного распространения опухоли или инвазии семенных пузырьков, в связи с чем требуется дистанционное облучение микроскопических очагов заболевания. Эта позиция подтверждается, по мнению P. Hoskin [25], исследованиями J. Stromberg и соавт. [48], которые показали преимущества использования подведения добавочной (boost) дозы на опухоль с помощью  $^{192}\text{Ir}$  при локализованном раке по сравнению с использованием одного дистанционного облучения. Через 3 года в группе только дистанционного облучения не было биологических признаков рецидива в 53% случаев, а при комбинации с брахитерапией – 86,5%.

По мнению J. Blasko и соавт. [9], хотя добавление дистанционного облучения к брахитерапии концептуально правильно, однако требуются дополнительные доказательства для признания этого положения действительно верным. При этом он опирается на результаты своих исследований. В частности, использовалась следующая методика: вначале больные получили дистанционное облучение в СОД 45 Гр (1,8 Гр за фракцию), а через 2–4 нед на опухоль дополнительно подводилась с помощью имплантов  $^{125}\text{I}$  (СОД 110 Гр) или  $^{193}\text{Pd}$  (СОД 90 Гр). В группе низкого риска (T1–2, дифференцировка по шкале Глисона 2–6, PSA ≤ 10 нг/мл) отсутствовали биохимические признаки рецидива в течение 10 лет при использовании одной брахитерапии ( $^{125}\text{I}$  – СОД 145 Гр,  $^{193}\text{Pd}$  – СОД 115 Гр) в 94% случаев, при сочетании с дистанционным облучением – 87%; среднего риска (T3, дифференцировка по шкале Глисона 7–10, PSA > 10 нг/мл – 84% и 85% соответственно; высокого (T3, дифференцировка по шкале Глисона 7–10, PSA > 10 нг/мл – должны присутствовать два фактора одновременно) – 54% и 62% соответственно. Причем, все различия были статистически недостоверны.

Позиция J. Blasko и соавт. [9] поддерживается и другими авторами [47].

## ЛИТЕРАТУРА.

1. Albertsen P.C., Hanley J.A., Murphy-Seteko M. Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer// *J. Urol.* – 1999. – Vol. 162. – P. 439–444.
2. Ash D., Flynn A., Battermann J. et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer// *Radiat. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. – P. 315–321.
3. Bagshaw M.A., Kaplan I.D., Cox R.C. Radiation therapy for localized disease// *Cancer (Philad.)*. – 1993. – Vol. 71. – P. 939–952.
4. Batata M.A., Hilaris B.S., Whitmore W.F. Factors affecting tumor control// Hilaris B.S., Batata M.A., eds. *Brachytherapy Oncology, 1983: Advances in Prostate and Other Cancer*, p. 65–73. – New York: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 1983.
5. Battermann J.J.  $^{125}\text{I}$  implantation for localized prostate cancer: the Utrecht University experience// *Radiat. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. – P. 269–272.
6. Beyer D.C., Brachman D.G. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy// *Radiat. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. – P. 263–267.

7. Beyer D.C., Priestley Jr. J.B. Biochemical disease-free survival following 125I prostate implantation// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37. – P. 559–563.
8. Blank L.E.C.M., Gonzalez Gonzalez D., de Reijke T.M. et al. Brachytherapy with transperineal <sup>125</sup>Iodine seeds for localized prostate cancer// *Radiather. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. – P. 307–313.
9. Blasko J.C., Grimm P.D., Sylvestre J.E., Cavanagh W. The role of external beam radiotherapy with <sup>125</sup>I/<sup>103</sup>Pd brachytherapy for prostate carcinoma// *Radiather. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. P. 273–278.
10. Bostwick D.C. Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies// *Amer. J. Surg. Pathol.* – 1994. – Vol. 18. – P. 796–803.
11. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L., Basler J.W. Detection of organconfined prostate cancer is increased through prostate specific antigen-based screening// *J. Amer. Med. Assoc.* – 1993. – Vol. 270. – P. 948–954.
12. Cookson M.S., Fleshner N.E., Soloway S.M., Fair W.R. Correlation between Gleason score of needle biopsy and radical prostatectomy specimen: accuracy and clinical implications// *J. Urol.* – 1997. – Vol. 157. – P. 559–562.
13. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. The combination of pre-operative prostate specific antigen and post-operative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer// *J. Urol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 2096–2101.
14. Dearnaley D.P., Khoo V.S., Norman A.R. et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial// *Lancet.* 1999. – Vol. 353 (9149). – P. 267–272.
15. Debruyne F.M.J., Beerlage H.P. The place of radical prostatectomy in the treatment of early localized prostate cancer// *Radiather. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. – P. 259–262.
16. Denis L.J. The role of active treatment in early prostate cancer// *Radiather. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. – P. 251–258.
17. Duchesne G.M. Radiation for prostate cancer// *Lancet. Oncol.* – 2001. – Vol. 2 (2). – P. 73–81.
18. Ferguson J.K., Oesterling J.E. Patient evaluation if prostate specific antigen becomes elevated following radical prostatectomy or radiation// *Urol. Clin. North. Amer.* – 1994. – Vol. 21. – P. 677–685.
19. Fukunaga-Johnson N., Sandler H.M., McLaughlin P.W. et al. Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 38(2). – P. 311–317.
20. Gleason D.F., Mellinger G.T. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: prediction of prognosis for prostatic carcinoma by combined histological grading and clinical staging// *J. Urol.* – 1974. – Vol. 111. – P. 58–64.
21. Gleason D.F. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group: Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma// Tannenbaum M. ed. *Urologic Pathology: The Prostate: 171–198.* – Philadelphia: Lea & Febiger, 1977.
22. Hanks G.E. The prostate// James D.Cox, 7th ed., 1993: *Moss radiation oncology: rationale, technique, results: 587–616.* – Mosby: Year Book, 1994.
23. Hanks G.E., Hanlon A.L., Schultheiss T.E. et al. Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions// *Int. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1998. – Vol. 41 (3). – P. 501–510.
24. Hilaris B.S., Whitmore W.F., Batata M. et al. Behavioral patterns of prostate adenocarcinoma following an <sup>125</sup>I implant and pelvic node dissection// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1977. – Vol. 2. – P. 631–637.
25. Hoskin P.J. High dose rate brachytherapy boost treatment in radical radiotherapy for prostate cancer// *Radiather. Oncol.* – 2000. – Vol. 57/3. – P. 285–288.
26. International Commission on Radiation Units (ICRU): *Bulletin No 50: Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy.* – Washington: DC: International Commission on Radiation Units, 1993.
27. Kestin L.L., Martinez A.A., Stromberg J.S. et al. Matched-pair analysis of conformal high-dose-rate brachytherapy boost versus external-beam radiation therapy alone for locally advanced prostate cancer// *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18 (15). – P. 2869–2880.
28. Khan K., Thompson W., Bush S. et al. Transperineal percutaneous indium 192 interstitial template implant of the prostate: Results and complications in 321 patients// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol. 22. – P. 935–939.
29. Koper P.C., Stroom J.C., van Putten W.L. et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1999. – Vol. 43 (4). – P. 727–734.
30. Koproński C.D., Berkenstock K.G., Borofski A.M. et al. External beam irradiation versus 125 iodine implant in the definitive treatment of prostate carcinoma// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1991. – Vol. 21. 955–960.
31. Kuban D.A., El-Mahdi A.M., Schellhammer P.F. <sup>125</sup>I interstitial implantation for prostate cancer: What have we learned 10 years later? *Cancer (Philad.)*. – 1989. – Vol. 63. – P. 2415–2420.
32. Kuban D.A., El-Mahdi A.M., Schellhammer P.F. Prostate specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer// *Int. J. Radiat. Oncol.* – 1995. – Vol. 32. – P. 307–316.
33. Lee W.R., Hanks G.E., Schultheiss T.E., Corn B.W. Localized prostate cancer treatment by external-beam radiotherapy alone: serum prostate-specific antigen-driven outcome analysis// *J. Clin. Oncol.* – 1995. – Vol. 13. – P. 464–469.
34. Mettlin C., Murphy G.P., Rosenthal D.S., Menck H.R. The National Cancer Database report on prostate carcinoma after the peak in incidence rates in the US// *Cancer (Philad.)*. – 1998. – Vol. 83. – P. 1679–1684.
35. Partin A.W., Pound C.R., Clemens J.Q. et al. Serum PSA after anatomic radical prostatectomy: the John's Hopkins experience after 10 years// *Urol. Clin. North. Amer.* – 1993. – Vol. 20. – P. 713–725.
36. Partin A.W., Subong E.N.P., Walsh P.C. et al. Clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer// *J. Amer. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 277. – P. 1445–1451.
37. Perez CA. *Prostate// Principaland Practice of Radiation Oncology, 3<sup>rd</sup> ed.: 1583–1694/ Ed. C.A. Perez and L.W. Brady.* – Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, 1998.
38. Polascik T.J., Pound C.R., DeWeese T.L., Walsh P.C. Comparison of radical prostatectomy and Iodine-125 interstitial radiotherapy for

the treatment of clinically localized prostate cancer: a 7-year biochemical (PSA) progression analysis// *Urology*. – 1998. – Vol. 51. – P. 884–890.

39. Post P.N., Kil P.J.M., Crommelin M.A. et al. Trends in incidence and mortality rates for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction: a registry-based study in Southeastern Netherlands 1971–1995// *Europ. J. Cancer*. – 1998. – Vol. 34. – P. 705–709.

40. Potosky A.L., Miller B.A., Albertsen P.C., Kramer B.S. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer// *J. Amer. Med. Assoc.* – 1995. – Vol. 273. – P. 548–552.

41. Ragde H., Blasko J.C., Grimm P.D. Brachytherapy for clinically localized prostate cancer: results at 7- and 8-year follow-up// *Semin. Surg. Oncol.* – 1997. – Vol. 13. – P. 438–443.

42. Roach III M., Lu J., Pilepich M.V. et al. Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials// *J. Urol.* – 1999. – Vol. 161. – P. 864–868.

43. Roach M., Wallner K. *Prostate Cancer// Textbook of radiation oncology/ Ed. S.A. Leibel, T.L. Phillips.* – Philadelphia, London, Toronto: W. Saunders Company, 1998.

44. Rudat V., Schraube P., Oetzel D. et al. Combined error of patient positioning variability and prostate motion uncertainty in 3D conformal radiotherapy of localized prostate cancer// *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1996. – Vol. 35. – P. 1027–1034.

45. Ruijter E.T., van de Kaa C.A., Schalken J.A. et al. Histological grade heterogeneity in multifocal prostate cancer: biological and clinical implications// *J. Pathol.* – 1996. – Vol. 180. – P. 295–299.

46. Sogani P.C., DeCossé J.J. Jr., Montie J. et al. Carcinoma of the prostate: Treatment with pelvic lymphadenectomy and <sup>125</sup>I implants// *Clin. Bull.* – 1979. – Vol. 9. – P. 24–31.

47. Stamey T., ed. *Monographs in urology, 6th ed, Kenilworth.* – NJ: Medical Directions Publishing Company, 1997. – P. 121–135.

48. Stromberg J.S., Martinez A.A., Horwitz E.M. et al. Conformal high dose rate iridium-192 boost brachytherapy in locally advanced prostate cancer: superior prostate-specific antigen response compared with external beam treatment// *Cancer J. Sci. Amer.* – 1997. – Vol. 3. – P. 346–352.

49. Syed A.M., Puthawala A., Austin P. et al. Temporary iridium-192 implant in the management of carcinoma of the prostate// *Cancer (Philad.)*. – 1992. – Vol. 69. – P. 2515.

50. Tefilli M.V., Gheiler E.L., Tiguert R. et al. Should Gleason score 7 prostate cancer be considered a unique grade category?// *Urology*. – 1999. – Vol. 53. – P. 372–377.

51. Valicenti R., Lu J., Pilepich M. et al. Survival advantage from higher dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials// *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 2740–2746.

52. Wallner K., Roy J., Harrison L. Tumor control and morbidity following transperineal iodine <sup>125</sup>I implantation for stage T1/T2 prostate carcinoma// *J. Clin. Oncol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 449–453.

53. Walsh P.C., Partin A.W., Epstein J.I. Cancer control and quality of life following anatomical retropubic prostatectomy: results at 10 years// *J. Urol.* – 1994. – Vol. 152. – P. 1831–1836.

54. Whitmore W.F., Hilaris B., Grabstald H. Retropubic implantation of Iodine 125 in the treatment of prostate cancer// *J. Urol.* – 1972. – Vol. 108. – P. 918–920.