

Об эффективности α 1-адреноблокаторов при коррекции дизурии после лучевой терапии рака предстательной железы

α 1-Blockers Efficiency Evaluation in Patients with Prostate Cancer after Radiation Treatment

A. V. Sivkov, V. N. Oshhepkov, N. G. Keshishev, O. V. Shkabko

Most frequent prostate cancer radiation therapy complications are radiation, prostatitis, cystitis and proctitis, with dysuria of different degree of manifesting. It can be also complicated by infravesical obstruction. α 1-Blockers are used for nonsurgical treatment of dysuria and infravesical obstruction. The purpose of our clinical research was to evaluate efficiency of neoadjuvant and adjuvant therapy with α 1-blockers in patients with prostate cancer underwent extracorporeal radiation treatment or brachytherapy.

80 patients took part in research, randomly divided into 2 groups. First group took α 1-blocker Tamsulosin (Tulosin, "Aegis") 0.4 mg per day once as a neoadjuvant therapy for 3 months before radiation therapy, for 3 months during treatment and for 3 months after the treatment. Control group took placebo in the same scheme. Clinic evaluation was made before α 1-blockers treatment, directly before radiation treatment, and 3 months after the treatment in a period of radiation reactions.

Neoadjuvant therapy led to significant IPSS score decrease in both groups, Qmax increase and residual volume decrease.

Adjuvant therapy with α 1-blockers in both extracorporeal and interstitial radiation therapy led to significant improvement in urodynamics, IPSS score decrease, Qmax increase, residual volume decrease and quality of life improvement.

Analysis made due to this research shows that using α 1-blockers (Tulosin) in patients undergoing radiation therapy significantly improve symptoms and voiding disorders.

А.В. Сивков, В.Н. Ощепков, Н.Г. Кешисhev, О.В. Шкабко

НИИ урологии Минздрава России, Москва

Из побочных эффектов и осложнений лучевой терапии рака предстательной железы (РПЖ) наиболее частыми являются лучевые реакции: простатит, цистит, уретрит и проктит. Осложнения со стороны мочевых путей встречаются в 80% случаев после лучевой терапии и клинически проявляются в виде дизурии различной степени выраженности и длительности, в среднем до 1 года [1].

Ситуация может также осложняться инфравезикальной обструкцией (ИВО), которая, по данным литературы, встречается более чем у 75% пациентов, страдающих РПЖ [2]. Развитие лучевых реакций при наличии признаков ИВО отягощает течение заболевания. Нередким осложнением лучевой терапии РПЖ является острая задержка мочеиспускания, которая, наблюдается в 2-34% случаев [3, 4]. В первую очередь, возникновение задержки мочеиспускания и дизурии обусловлено отеком предстательной железы в результате неспецифического воспаления у подавляющего большинства пациентов, перенесших лучевую терапию [5]. В значительной степени это характерно для брахитерапии, причем выраженность дизурии кор-

релирует с лучевой нагрузкой в области простатического отдела уретры. Особенно важно отметить усиление ИВО после брахитерапии, что связано с имплантацией большого числа источников лучевой энергии в предстательную железу [6].

Проблема профилактики и лечения ИВО у пациентов, перенесших лучевую терапию РПЖ до настоящего момента не решена. В качестве оперативного лечения чаще всего используют трансуретральную резекцию предстательной железы, которая в 10% случаев осложняется недержанием мочи [7, 8]. Для нехирургического лечения ИВО и дизурии, наиболее широко применяются препараты группы α 1-адреноблокаторов (α 1-АБ). Назначение вспомогательной терапии α 1-АБ больным получающим лучевое лечение с целью профилактики дизурии, стало уже рутинной практикой, хотя оценка эффективности метода не проводилась [9].

Поэтому, целью предпринятого нами клинического исследования явилось изучение эффективности неoadъювантной и адъювантной терапии α 1-АБ у больных РПЖ, получающих лучевое лечение в виде дистанционной лучевой терапии и брахитерапии.

Термины, «адьювантная» и «неоадьювантная» терапия широко применяются в онкологии для обозначения лечения противоопухолевыми средствами с профилактической целью после или до хирургического удаления или радиотерапии первичной опухоли, когда высока вероятность рецидива ее развития из-за имеющихся в организме человека микрометастазов. Однако, более широкое толкование этих терминов, происходящих от латинского «adjuvo» (помогать, поддерживать, содействовать, способствовать, благоприятствовать, усиливать, увеличивать, быть пригодным, полезным и т.п.), допускают их использование для характеристики вспомогательного метода терапии, предпринятого для предотвращения осложнений в определенные сроки относительно основного лечения. В настоящей работе указанные термины использованы нами касательно $\alpha 1$ -АБ именно в этом значении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего в исследование было включено 80 больных РПЖ, рандомизированных на две группы в соотношении 1:1. Первая группа получала $\alpha 1$ -АБ тамсулозин (Тулозин, «Эгис») в дозе 0,4 мг/сут. однократно в виде неоадьювантной терапии в течение 3-х месяцев и адьювантной терапии в период прохождения лучевой лечения и еще 3-х месяцев после его завершения. Другая группа, принимавшая плацебо по аналогичной схеме, составила группу сравнения. Оценку клинических показателей осуществляли до начала применения $\alpha 1$ -АБ (V0), непосредственно перед началом лучевой терапии (V1) и через 3 мес. после нее – т.е. в момент протекания лучевых реакций (V2).

В качестве лучевого лечения 29 больным была проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) по радикальной программе в дозе 65-72 Гр. Из них 19 пациентов вошли в контрольную группу. Оставшимся

больным была выполнена интерстициальная лучевая терапия (брахитерапия) с перманентной имплантацией источников ^{125}I в дозе 150-160 Гр. Из них 30 человек были включены в основную группу, а 21 – в контрольную.

Средний возраст мужчин составил 70,9 лет (SD = 8,58): в основной группе – 68,1 (SD = 8,63), а в контрольной – 73,8 лет (SD = 7,59). Стадия РПЖ была установлена как $T_{1-3}N_{0-x}M_0$. Подавляющая доля больных (76%) в группах дистанционной и интерстициальной лучевой терапии имели стадию заболевания T_2 .

Все пациенты проходили стандартизированное обследование перед лечением, включавшее оценку симптомов по шкале IPSS/QoL и урофлоуметрию с определением объема остаточной мочи. Из участия в исследовании исключали мужчин, получавших препараты, влияющие на функцию мочеиспускания и пациентов, индекс Карновского которых был более 3 баллов.

Все пациенты обеих групп получали неоадьювантную и адьювантную гормональную терапию аналогами ЛГРГ на протяжении всего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Неоадьювантное лечение

До начала лечения все наблюдаемые пациенты предъявляли характерные жалобы на расстройство мочеиспускания той или иной степени. Исходные значения изучаемых клинических параметров в основной и контрольной группах статистически не различались. Неоадьювантная терапия $\alpha 1$ -АБ привела к достоверному уменьшению выраженности симптомов по шкале IPSS в обеих группах ($p < 0,001$ и $p = 0,002$). Так, у получавших Тулозин, на момент завершения фазы неоадьювантного лечения отмечено снижение показателя шкалы IPSS на 47% (-4,7 баллов), тогда как в контрольной

группе – лишь на 30% от исходной величины (-4,0 балла). Высокий показатель уменьшения симптомов в группе контроля может быть объяснен применением неоадьювантной гормональной терапии аналогами ЛГРГ, вследствие которой происходило уменьшение объема предстательной железы [10]. Несмотря на это, разница между группами оказалась статистически достоверна в пользу пациентов, принимавших Тулозин ($p < 0,001$).

Подобная тенденция отмечена и в отношении объективных параметров мочеиспускания. Как в основной, так и контрольной группах был зарегистрирован рост максимальной скорости мочеиспускания (Q_{\max}) и уменьшение объема остаточной мочи (V_{res}). Прирост Q_{\max} у пациентов получавших Тулозин составил 14% (+1,9 мл/с.), в то время как в контрольной группе – 10% (+0,6 мл/с.). Изменения носили статистически значимый характер: $p < 0,001$ и $p = 0,006$ соответственно. Между группами также имелась достоверная разница ($p = 0,04$). Одновременно, уменьшение объема остаточной мочи у больных основной группы достигло 41% (-10,4 мл), тогда как в контрольной – 26% (-6,1 мл). Эти изменения носили недостоверный характер ($p = 0,066$ и $p = 0,135$ соответственно). Между группами также не выявлено достоверных ($p = 0,64$) различий (рисунок 1).

Адьювантное лечение

В различные сроки после проведения лучевой терапии все пациенты отметили появление симптомов раздражения и/или обструкции. В группе, получивших курс ДЛТ, появление дизурии было зарегистрировано через 2-5 недель. После брахитерапии появление симптомов лучевых реакций наблюдали в сроки от 3 до 8 недель после имплантации. Важно отметить, что прием $\alpha 1$ -АБ никак не повлиял на время появления этих симптомов. ■

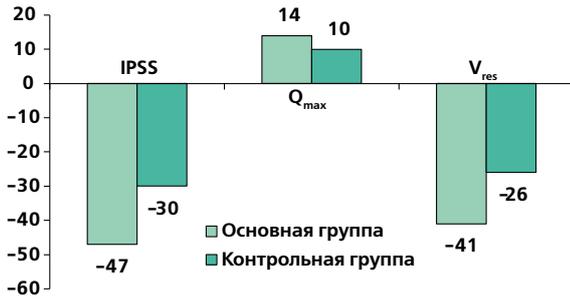


Рисунок 1. Эффективность неoadъювантной терапии $\alpha 1$ -АБ (%)

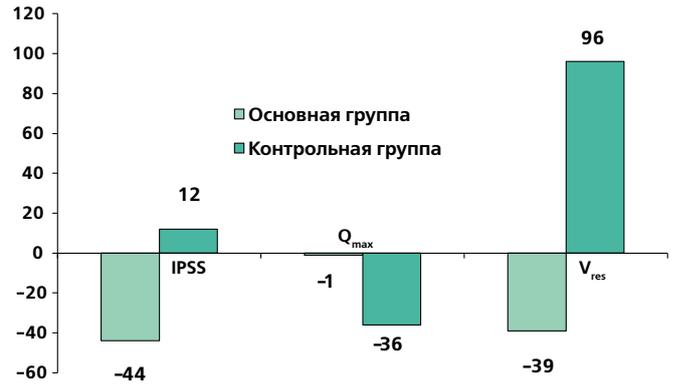


Рисунок 2. Динамика IPSS, Q_{max} и V_{res} при адъювантной терапии $\alpha 1$ -АБ по сравнению с уровнем до ДЛТ (%)

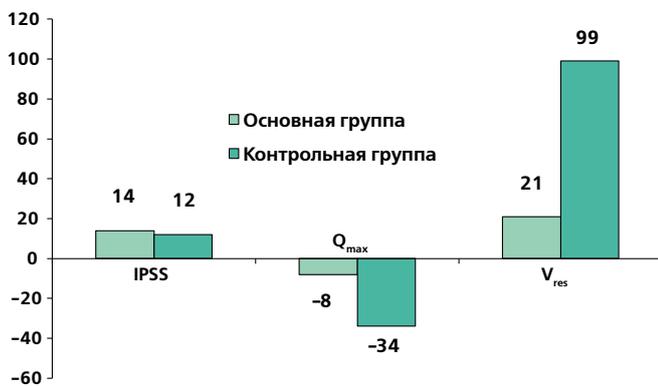


Рисунок 3. Динамика IPSS, Q_{max} и V_{res} при адъювантной терапии $\alpha 1$ -АБ по сравнению с уровнем до брахитерапии (%)

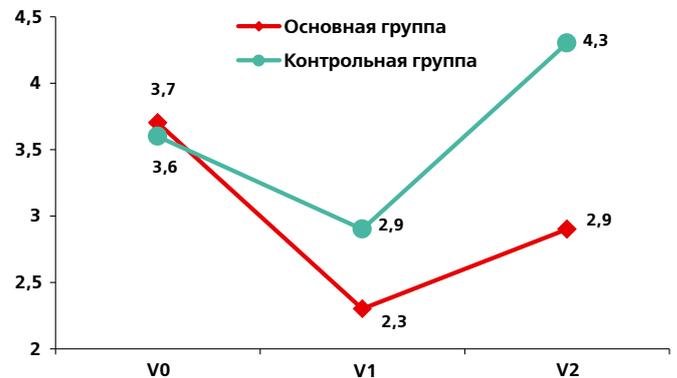


Рисунок 4. Динамика QoL на этапах неoadъювантной и адъювантной терапии (в баллах)

Среди пациентов принимавших плацебо, зарегистрировано 6 случаев острой задержки мочеиспускания: 3 – в группе ДЛТ (10%) и 3 – после брахитерапии (6%). Среди участников исследования получавших Тулозин, случаев острой задержки мочеиспускания не было.

В целом, независимо от характера приложения лучевой энергии, у больных, получавших $\alpha 1$ -АБ, наблюдалась общая положительная динамика: после периода ухудшения – быстрое симптоматическое улучшение, по крайней мере, до исходного уровня. В то же время, в группе плацебо отмечалась стойкая прогрессирующая дизурия.

Дистанционная лучевая терапия. Среди пациентов, перенесших ДЛТ и адъювантную терапию Тулозином, отмечено достоверное ($p = 0,006$), практически двукратное, снижение показателя шкалы IPSS на 44% по сравнению с исходным значением, в то время как в группе

контроля наблюдался достоверный ($p < 0,001$) прирост симптомов на 12%. Различие между основной и контрольной группами носило достоверный характер ($p < 0,001$).

В группе ДЛТ, получавшей адъювантную терапию Тулозином, было зарегистрировано незначительное и статистически недостоверное ($p = 0,896$) изменение пиковой скорости мочеиспускания Q_{max}, составившее 1% (-0,2 мл/с.), в то время как в контрольной группе это ухудшение носило достоверный характер ($p < 0,001$) и достигло 36% (-3,4 мл/с.).

Уменьшение объема остаточной мочи V_{res} у пациентов, перенесших ДЛТ и принимавших Тулозин, составило 39% (-14,1 мл), что носило достоверный характер ($p = 0,012$). В отличие от проградентного улучшения на фоне неoadъювантной и адъювантной терапии $\alpha 1$ -АБ в основной группе, среди пациентов получавших плацебо проведение

лучевой терапии привело к значительному приросту объема остаточной мочи на 96% или на 21,2 мл (рисунок 2).

Интерстициальная лучевая терапия. Среди пациентов, перенесших брахитерапию, в группе активного лечения был отмечен недостоверный ($p = 0,146$) и относительно незначительный прирост на 14% выраженности симптомов по шкале IPSS (с 3,1 до 4,2 баллов). Тем не менее, этот результат на 56% достоверно ($p < 0,001$) отличался от уровня, наблюдавшегося до начала неoadъювантной терапии (с 7,5 до 4,2 баллов). У пациентов, принимавших плацебо, была зарегистрирована тенденция аналогичная таковой в группе ДЛТ.

Как и в группе ДЛТ, при анализе объективных параметров мочеиспускания было отмечено их достоверное ухудшение после брахитерапии. Так, снижение максимальной скорости мочеиспускания

Тулозин®

БЫСТРО И ПРОСТО ВОССТАНАВЛИВАЕТ МОЧЕИСПУСКАНИЕ,
ОСОБЕННО У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ



ПРОСТО...
КАК ОДИН ШАГ ВПЕРЕД

ТУЛОЗИН® БЫСТРО И ПРОСТО:

- ◆ **УЛУЧШАЕТ СИМПТОМАТИКУ У ПАЦИЕНТОВ С ДГПЖ**
- ◆ **УЛУЧШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ***

*Ситдыкова М. Э. Клиническая эффективность и безопасность препарата Тулозин® у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2010;(2):47-51.

Гориловский Л. М., Зингеренко М. Б. Результаты исследования эффективности и безопасности Тулозина® у больных аденомой предстательной железы. Урология 2009;(2):60-63.

Регистрационный номер: СР-001934/7

Дополнительная информация: ОАО ЭГИС Представительство в России, г. Москва, 121108, ул. Ивана Франко, 8
Тел: (495) 363-39-66, факс: (495) 789-66-31, e-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



Q_{\max} носило достоверный характер и в основной и в контрольной группах ($p < 0,001$ и $p = 0,021$ соответственно). Негативное влияние интерстициальной лучевой терапии на мочеиспускание оказалось более выраженным, чем ДЛТ, что объясняется сочетанным характером поражения органа в результате и лучевой и механической травмы. В то же время, если снижение Q_{\max} у пациентов, принимавших Тулозин, составило всего 8% (-1,1 мл/с.), то в контрольной группе – уже 34% (-5,7 мл/с). Различие по сравнению с предоперационным показателем было достоверным ($p = 0,021$).

Увеличение объема остаточной мочи у пациентов, перенесших брахитерапию и получавших Тулозин, было и незначительным (1,7 мл или 21%) и недостоверным ($p = 0,665$). Одновременно в контрольной группе зарегистрированный прирост носил достоверный характер ($p = 0,011$) и составил 99% (+12,9 мл). По изменению этого параметра между группами установлено достоверное ($p = 0,003$) различие (рисунок 3).

Положительная динамика симптомов и показателей мочеиспускания не могла не сказаться на улучшении качества жизни (QoL) пациентов, принимавших Тулозин. Если до начала лечения в основной и контрольной группах показатель QoL был примерно одинаков (3,7 и 3,6 баллов соответственно), то после курса неoadъювантной терапии у больных получавших $\alpha 1$ -АБ наметились более выраженные и достоверные позитивные сдвиги, по сравнению с принимавшими плацебо: -38% против -19% (до 2,3 и 2,9 баллов).

Лучевая терапия привела к ухудшению качества жизни у пациентов обеих групп. Однако, у больных получавших Тулозин, отрицательные последствия носили менее выраженный характер, чем в контрольной группе. Так, показатель QoL, у получавших $\alpha 1$ -АБ, увеличился на 26% – с 2,3 до 2,9 баллов, а у пациентов группы сравнения – с 2,9 до

4,3 баллов или на 48%. Характерно, что это увеличение у пациентов основной группы не достигло исходного значения QoL и было статистически незначимым, тогда как в контрольной группе – оказалось достоверным и превысило инициальный показатель качества жизни (рисунок 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе PubMed нами было найдено всего несколько публикаций о применении $\alpha 1$ -АБ при лучевой терапии РПЖ, несмотря на то, что эта группа препаратов широко назначается в клинической практике. Показательно, что подавляющее большинство работ касаются исключительно тамсулозина.

Еще в 1999 г. группа авторов из Бостона (США) доложила результаты пилотного исследования тамсулозина с целью купирования лучевого уретрита у 26 пациентов, перенесших конформную ДЛТ РПЖ. Клинический ответ составил 60-62%, а достаточный контроль симптомов был достигнут у 77% пациентов [11].

Коллектив исследователей из Вирджинии (США) в 2002 г. опубликовал материалы сравнения профилактического применения $\alpha 1$ -АБ и их назначения по показаниям у больных, перенесших ^{103}Pd или ^{125}I брахитерапию РПЖ. Из 234 наблюдавшихся пациентов, 142 – начали прием препарата до операции (в среднем, за 1 мес.) и продолжали его в течение периода, потребовавшегося для возврата симптомов (IPSS) к исходному уровню. Остальные 92 мужчины или не получали $\alpha 1$ -АБ вовсе, или лечение им было назначено после появления симптомов нарушенного мочеиспускания. Ряд пациентов получали неoadъювантную гормонотерапию. Авторы показали, что у больных обеих групп выраженность симптомов (IPSS) после имплантации резко возрастала, достигая максимума через 1 мес. При этом, лица профилактически

принимавшие $\alpha 1$ -АБ, возвращались к исходному уровню симптомов в среднем через 4 мес. после операции (медиана – 3 мес.), тогда как не получавшие такого лечения – только через 10 мес. (медиана – 6 мес.). Случаев задержки мочеиспускания и возникновения необходимости в оперативном лечении у пациентов группы $\alpha 1$ -АБ не было [9].

В 2005 г. группа канадских специалистов при наблюдении за 86 пациентами после брахитерапии и 76 – после конформной ДЛТ (СОД 75,6 Гр) продемонстрировала, что, как и в нашем исследовании, состояние больных после брахитерапии характеризовалось более выраженной симптоматикой со стороны нижних мочевых путей. При этом, для коррекции симптомов после брахитерапии, пациенты получали тамсулозин в течение 6 мес. (78%), одного года (55%) и 2-х лет – 27%. Задержка мочеиспускания, развившаяся в первые полгода после интерстициального облучения и потребовавшая интермиттирующей самокатетеризации, отмечена у 5% больных [12].

В этом же году другая группа исследователей из Кливленда (США) представила данные двойного слепого плацебо-контролируемого исследования профилактического применения тамсулозина (0,8 мг/сут.) у 126 больных РПЖ, перенесших брахитерапию с имплантацией источников ^{125}I . После рандомизации соотношение пациентов в группах $\alpha 1$ -АБ и плацебо составило 58:60. Лечение начинали за 4 дня до операции и продолжали в течение 60 дней после нее. Оценку симптомов по шкале IPSS проводили до начала приема препарата и еженедельно до 8 недель наблюдения. Исходные показатели в группах статистически не отличались. Задержка мочеиспускания развилась у 17% пациентов группы плацебо и 10% принимавших тамсулозин ($p = 0,3161$), причем у подавляющего большинства (88%) пациентов она возникла в течение

первых 2-х недель после имплантации. Соответственно, выраженные симптомы со стороны нижних мочевых путей также наблюдались в первые 2 недели после брахитерапии. На 5-й неделе лечения авторами был продемонстрирован симптоматический эффект тамсулозина, достоверно ($p = 0,03$) превосходящий плацебо [13].

В отличие от приведенных выше исследований, в настоящей работе изучалась как неoadъювантное, так и адъювантное применение $\alpha 1$ -АБ против плацебо в группах пациентов подлежащих ДЛТ и брахитерапии ^{125}I . Нам удалось показать, что в неoadъювантном режиме тамсулозин (Тулозин) достоверно превосходил плацебо по влиянию на симптомы и показатели мочеиспускания у больных РПЖ. При адъювантном применении, и в случае дистанционной и интерстициальной терапии, несмотря на различия в выраженности симптомов после лучевого воздействия, назначение $\alpha 1$ -АБ приводило к более выраженной достоверной позитивной динамике основных симптомов и параметров мочеиспускания.

Показательно, что в этом исследовании у пациентов, получавших Тулозин в течение 3-х месяцев до облучения, задержек мочеиспускания не было, тогда, как в контрольной группе они имели место у 10% после ДЛТ и 6% после брахитерапии. В этом наши данные аналогичны результатам Merrick G.S. et al. (2002). Более высокая частота задержек мочеиспускания, наблюдавшаяся в работе Elshaikh M.A. et al. (2005), вероятно, связана с тем, что в нем прием $\alpha 1$ -АБ пациенты начинали лишь за 4 дня до облучения, тогда как в нашем исследовании, они проходили 3-х месячный курс неoadъювантной терапии и, кроме того, находились в состоянии андрогенной депривации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Включение в схему неoadъювантного лечения, проводимого пациентам РПЖ перед лучевой терапией, $\alpha 1$ -АБ (в нашем исследовании Тулозина), наряду с андрогенной депривацией, позволяет существенно уменьшить выраженность симптомов и нарушений мочеиспускания у этой категории больных.

- Неoadъювантный и адъювантный прием $\alpha 1$ -АБ позволяет существенно снизить риск возникновения острой задержки мочеиспускания после лучевого лечения.

- Адъювантная терапия $\alpha 1$ -АБ способствует уменьшению дизурии, связанной с операционной травмой и возникновением лучевых реакций, а также сокращает время возврата к исходному уровню симптомов после облучения.

- Неoadъювантное и адъювантное назначение $\alpha 1$ -АБ (возможно в сочетании с гормонотерапией) может расширить показания к выполнению лучевой терапии пациентам с умеренными проявлениями инфравезикальной обструкции, которая относится к относительным противопоказаниям и, на сегодняшний день, является наиболее частой причиной отказа от брахитерапии РПЖ, при наличии прочих показаний.

Препарат Тулозин (тамсулозин) в настоящем исследовании показал себя эффективным средством коррекции симптомов и нарушений мочеиспускания у пациентов, проходящих дистанционную или интерстициальную лучевую терапию РПЖ. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, лучевая терапия, $\alpha 1$ -адреноблокаторы, тамсулозин, Тулозин.
Keywords: prostate cancer, radiation therapy, $\alpha 1$ -Blockers, Tamsulosin, Tulosin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kleinberg L., Knisely J.P., Heitmiller R., Zahurak M., Salem R., Burtness B., Heath E.I., Forastiere A.A. Mature survival results with preoperative cisplatin, protracted infusion 5-fluorouracil, and 44-Gy radiotherapy for esophageal cancer//Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 56. № 2. P. 328-334.
2. Hindley R.G., Mostafid A.H., Brierly R.D., Harrison N.W., Thomas P.J., Fletcher M.S. The 2-year symptomatic and urodynamic results of a prospective randomized trial of interstitial radiofrequency therapy vs transurethral resection of the prostate//BJU Int. 2001. Vol. 88. № 3. P. 217-220.
3. Blasko J.C., Ragde H., Grimm P.D. Transperineal ultrasound-guided implantation of the prostate: morbidity and complications // Scand. J. Urol Nephrol. 1991. Vol. 137. Suppl. P. 113-118.
4. Locke J., Ellis W., Wallner K., Cavanagh W., Blasko J. Risk factors for acute urinary retention requiring temporary intermittent catheterization after prostate brachytherapy: a prospective study//Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. Vol. 52, № 3. P.712-719.
5. Kucway R., Vicini F., Huang R. Prostate volume reduction with androgen deprivation therapy before interstitial brachytherapy //J. Urol. 2002. Vol. 167. № 6. P.2443-2447.
6. Desai J., Stock R.G., Stone N.N., Iannuzzi C., DeWyngaert J.K. Acute urinary morbidity following I-125 interstitial implantation of the prostate gland//Radiat. Oncol. Investig. 1998. Vol. 6. № 3. P.135-141.
7. Kollmeier M.A., Stock R.G., Cesaretti J., Stone N.N. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy // J. Urol. 2005. Vol. 173. № 3. P. 808-812.
8. Kleinberg L., Wallner K., Roy J., Zelefsky M., Arterbery V.E., Fuks Z., Harrison L. Treatment-related symptoms during the first year following transperineal 125I prostate related implantation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. Vol. 28. № 4. P. 985-990.
9. Merrick G.S., Butler W.M., Wallner K.E., Lief J.H., Galbreath R.W. Prophylactic versus therapeutic alpha-blockers after permanent prostate brachytherapy // Urology. 2002. Vol. 60. № 4. P.650-655.
10. Whittington R., Broderick G.A., Arger P., Malkowicz S.B., Epperson R.D., Arjomandy B., Kassae A. The effect of androgen deprivation on the early changes in prostate volume following transperineal ultrasound guided interstitial therapy for localized carcinoma of the prostate // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 44. № 5. P.1107-1110.
11. Prosnitz R.G., Schneider L., Manola J., Rocha S., Loffredo M., Lopes L., D'Amico A.V. Tamsulosin palliates radiation-induced urethritis in patients with prostate cancer: results of a pilot study. //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 45. № 3. P. 563-566.
12. Tsui G., Gillan C., Pond G., Catton C., Crook J. Posttreatment complications of early-stage prostate cancer patients: brachytherapy versus three-dimensional conformal radiation therapy // Cancer J. 2005. Vol. 11. № 2. P. 122-132.
13. Elshaikh M.A., Ulchaker J.C., Reddy C.A., Angermeier K.W., Klein E.A., Chehade N., Altman A., Ciezki J.P. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study //Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 62, N 1. P. 164-169.