

Литература

1. Братчиков О.И., Ильченко В.А., Шумакова Е.А. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака предстательной железы. Материалы I конгресса РООУ. 4—5 октября 2006 г., Москва.
2. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Рак предстательной железы (компакт-диск). НИИ урологии Минздрава РФ, 2002.
3. Kremkau F.W. Cancer therapy with ultrasound: a historical review. J Clin Ultrasound 1979;7:287—300.
4. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. М., Изд-во МГТУ им. Баумана; 2005.
5. Chapelon J.Y., Margonari J., Vernier F. et al. In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327. Cancer Res 1992;52:6353—7.
6. Oosterhof G.O.N., Cornel E.B., Smits G.A.H.J. et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. Eur Urol 1997;32:91—5.
7. Azzouz H. HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer. EAU-EBU Update Series 2006;4:62—70.
8. Rewcastle J.C. High Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: 2006 Technology and Outcome Update. Available from: <http://www.hifu.ca/pdf/Rewcastle%202006%20HIFU%20Update.pdf>
9. Vallancien G., Prapotnich D., Cathelineau X. et al. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2265—7.
10. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. Curr Urol Rep 2003;4(3):248—52.
11. Thuroff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events. Molec Urol 2000; 4(3): 183—7; discussion 189.
12. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G. et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. J Endourol 2003;17(8):673—7.
13. Rebillard X., Gelet A., Davin J.L. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. J Endourol 2005;19(6):693—701.
14. Poissonnier L., Gelet A., Chapelon J.Y. et al. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA <or + 10ng/ml]. Prog Urol 2003;13(1):60—72.
15. Teillac P. et al. Treatment of localized disease. High-intensity focused ultrasound (HIFU). Prostate cancer. 2nd international consultation on prostate cancer. 1999 June 27—29, Paris. p. 306—10.
16. Blana A., Walter B., Rogenhofer S., Wieland W.F. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. Urology 2004;63(2):297—300.
17. Chaussy C., Thuroff S., Rebillard X., Gelet A. High-intensity focused ultrasound: the insight on the technology. Nat Clin Pract Urol 2005;2(4):191—8.
18. Ablatherm®. High Intensity Focused Ultrasound treatment for localized prostate cancer. 2006. Available from: www.edap-hifu.com

Прогноз статуса хирургического края после радикальной позадилобной простатэктомии на основании данных биопсии простаты

С.Б. Петров, С.А. Ракул, Р.В. Новиков, Р.А. Елоев

Кафедра урологии Военно-медицинской академии

PREDICTION OF THE STATUS OF A SURGICAL EDGE AFTER RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY ON THE BASIS OF PROSTATIC BIOPSY DATA

S.B. Petrov, S.A. Rakul, R.V. Novikov, R.A. Yeloyev

Department of Urology, Military Medical Academy

Postoperative progression of prostatic cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE) may be caused by a residual tumor that is suggested by the presence of tumor cells in the resection positive surgical edge (PSE), regional and distant metastases.

Objective. To reveal the preoperative prognostic factors of PSE occurrence during retropubic RPE in patients with clinically localized PC.

Subjects and methods. The incidence of PSE was analyzed in 288 PC patients treated with retropubic RPE between November 1997 and May 2006. The correlation between the results of transrectal multifocal prostatic biopsy and the incidence of PSE was assessed.

Results. PSE was detected in 87 (30.2%) of the 288 patients. Single and multiple PSEs were found in 70 (80.5%) and 17 (19.5%) patients, respectively. The commonest site of PSE was the posterolateral prostate surface [$n = 26$ (37.1%)].

In males who had less than 30.0% positive biopsies, PSE was diagnosed in 10.4% of cases. With the positive columns exceeding 30.0%, it was revealed in 52.5% of cases. In patients with PSE, the mean maximum tumor amount in the biopsy specimen was 84.8% ($84.8 \pm 5.2\%$). PSE was detected in 71.1% of the patients with a Gleason grade of 7 or more, whereas in patients with lower grades, it was found in 19.9%. In the groups of patients with positive and negative surgical edges, perineural invasion was identified in 63 (73.3%) and 12 (5.9%) cases, respectively. In patients with PSE, the signs of capsular tumor invasion were detected in 58 (67.4%) cases and in those without PSE it was present in 20 (9.95%) cases only.

Conclusion. The incidence of PSE during retropubic RPE was associated with a number of positive columns of over 30.0%, the tumor amount in the biopsy specimen of more than 80.0%, a Gleason grade of 7 or more, capsular and perineural invasion.

Введение

В настоящее время основным методом лечения больных с клинически локализованным раком предстательной железы (РПЖ) является радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако и она далеко не всегда обеспечивает выздоровление. У определенной части оперированных пациентов в послеоперационном периоде развивается рецидив заболевания. Одной из основных его причин считается наличие остаточной опухоли, о чем свидетельствует положительный хирургический край (ПХК) [1–3]. Несмотря на общую тенденцию к снижению частоты ПХК после радикального хирургического лечения, обусловленную смещением стадии РПЖ в сторону локализованных форм (преимущественно T1c) и улучшением оперативной техники, представляют интерес факторы прогноза его возникновения [4].

ПХК называют наличие опухолевых клеток в наружном маркированном крае удаленной предстательной железы [5–9]. По данным разных авторов, его частота после выполнения позадилоной РПЭ составляет от 6,0 до 79,0% и зависит от степени распространенности опухоли, ее дифференцировки, объема и локализации, предоперационного уровня ПСА, а также от опыта хирурга [6, 7, 10–13]. В зависимости от механизма появления ПХК различают две его формы — экстрапростатический и интрапростатический [3, 7]. В первом случае разрез проходит через опухоль, вышедшую за пределы простаты, во втором — непосредственно через железу и опухоль, которая локализована в ней. Интрапростатический ПХК еще называют ятрогенным, так как нередко он связан с погрешностями хирургической техники [14]. Важной характеристикой ПХК, во многом

определяющей его прогностическую значимость, является протяженность опухолевой экстензии в крае резекции. С этих позиций выделяют фокальный (непротяженный) и протяженный ПХК [7–9].

В случаях, когда отсутствует поражение опухолевым процессом лимфатических узлов и семенных пузырьков, наличие ПХК является основным фактором прогрессии заболевания [1, 15]. По данным проведенных исследований, вероятность 5-летнего безрецидивного периода при наличии ПХК составляет от 6,0 до 86,0% и от 47,0 до 94,6% при отрицательном статусе хирургического края [2, 3, 16, 17]. В течение 13,5 года после выполнения РПЭ умерло 10,0% пациентов с отрицательным хирургическим краем (ОХК) и 40,0% с ПХК [18]. При более длительном периоде наблюдения (15 лет) от рецидива РПЖ умерло 65,0% больных с наличием опухолевых клеток в крае резекции [19].

В настоящее время отсутствуют четкие данные о возможности дооперационного прогнозирования появления ПХК в ходе выполнения РПЭ, что и послужило основанием к проведению данного исследования.

Материалы и методы

Мы наблюдали 288 пациентов, которым в Клинике урологии Военно-медицинской академии с ноября 1997 г. по май 2006 г. была выполнена позадилоная РПЭ с двусторонней тазовой лимфаденэктомией по поводу локализованных и местно-распространенных форм РПЖ. В связи с распространенностью опухолевого процесса, обусловленной поздним обращением пациентов, сосудисто-нервные пучки не сохраняли. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Средний возраст пациентов составил 67 (41–80) лет. Содержание ПСА в сыворотке крови на момент операции составляло в среднем 13,2 (3,26–50,0) нг/мл. Диагноз РПЖ установлен на основании трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы под ультразвуковым наведением. Шесть пациентов, у которых в ходе биопсии было получено менее шести биоптатов, были исключены из наблюдаемой группы. Гистологическое исследование макропрепарата проводилось по методике, рекомендованной патологами Американского ракового центра [20].

Результаты исследования

ПХК выявлен у 87 (30,2%) больных, включенных в исследование (1-я группа), ОХК — у остальных 201 (69,8%) больных (2-я группа).

У 70 (80,5%) пациентов имелся единичный ПХК. У 17 (19,5%) человек, у которых обнаружены два и более участка с опухолевыми клетками в крае резекции, он был расценен как множественный.

Наиболее частой локализацией единичного ПХК была заднебоковая поверхность предстательной железы — 26 (37,1%) наблюдений. Далее локализации распределились следующим образом: верхушка предста-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Число пациентов	
	абс.	%
Возраст		
< 60 лет	49	17,0
60–70 лет	212	73,6
> 70 лет	27	9,4
ПСА, нг/мл		
< 10	163	56,7
10–20	91	31,6
> 20	34	11,8
cT		
cT1	58	20,1
cT2	188	65,3
cT3	42	14,6
pT		
pT0	17	5,9
pT2	169	58,7
pT3	92	31,9
pT4	10	3,5

тельной железы — 21 (30,0%) пациент, основание — 16 (22,9%), передняя поверхность — 7 (10,0%). При множественном ПХК, когда участков с опухолевыми клетками было не более трех (5 пациентов; 29,4%), все они локализовались в пределах заднебоковой поверхности железы. У остальных встречались следующие сочетания: заднебоковая поверхность + основание — у трех (17,7%) больных, заднебоковая поверхность + верхушка — у четырех (23,5%), верхушка + передняя поверхность — у трех (17,7%), заднебоковая поверхность + передняя поверхность — у двух (11,8%).

Интрапростатический (ятрогенный) характер ПХК был обнаружен у 18 (20,7%) пациентов. У остальных 69 (79,3%) появление опухолевых клеток в крае резекции было обусловлено рассечением опухоли, вышедшей за пределы капсулы железы. Обращает на себя внимание высокая частота ятрогенного апикального ПХК: из 21 человека у 11 (52,4%) ПХК был обусловлен интраоперационным рассечением локализованного РПЖ. Второй по частоте локализацией интрапростатического ПХК была базальная поверхность железы — 4 (25,0%) наблюдения. У всех 17 (100,0 %) пациентов с множественным ПХК он имел экстрапростатический характер.

Единичный фокальный ПХК был обнаружен у 29 (33,3%) больных. У остальных оперированных (41 человек, 47,2%) он был протяженным. Множественный ПХК (17 случаев; 19,5%) определялся как протяженный.

На следующем этапе работы нами проведено сопоставление частоты ПХК и определенной клинически и патоморфологически стадии заболевания (табл. 2). Выявлено, что риск появления ПХК возрастает по мере увеличения клинической стадии болезни. Частота ПХК минимальна на стадиях T1c и T2a и составляет 6,9—9,3%, возрастает более чем в 3 раза на стадии T2b (30,8%), в 4 раза на стадии T2c (41,0 %) и регистрируется практически у каждого больного при местно-распространенном опухолевом процессе (82,9—100,0%).

При патоморфологически локализованном РПЖ (pT2) опухоль в крае резекции имела место в 10,1% случаев, при местно-распространенном (pT3) — в 65,2%, а при прорастании в соседние органы (шейка мочевого пузыря) (pT4) — в 100,0% случаев (табл. 3). Следовательно, риск развития ПХК максимален при местно-распространенных формах аденокарциномы предстательной железы.

Относительный показатель числа позитивных биоптатов

У каждого из наблюдавшихся нами больных при биопсии брали от 6 до 18 биоптатов (столбиков) ткани предстательной железы. Для повышения прогностической значимости такого показателя, как количество позитивных (содержащих опухоль) биопсий-

ных столбиков, нами использован относительный показатель числа позитивных столбиков ткани простаты (ОППС), который представляет собой отношение числа позитивных столбиков к общему числу взятых биоптатов, выраженное в процентах. У 164 обследованных ОППС составил менее 30,0%, у 90 находился в пределах 30,0—50,0% и у 34 превышал 50,0%. ПХК диагностирован при этом у 17 (10,4%), 47 (52,5%) и 23 (67,6%) пациентов соответственно.

Таким образом, частота ПХК в значительной степени зависела от объема онкологического процесса в железе, что отражает количество положительных биоптатов, получаемых при ее биопсии.

Максимальное количество опухоли в биоптате

Мы также сопоставили частоту ПХК с максимальным количеством опухолевой ткани в биоптатах (МКОБ), полученных при биопсии предстательной железы. Среднее значение объема опухолевой ткани в биоптате в группе пациентов с ПХК составило 84,8 (84,8±5,2) %. У большей части пациентов с ПХК (64 из 99; 73,6%) МКОБ находился в интервале от 81,0 до 100,0%, в то время как среди пациентов

Таблица 2. Частота ПХК в зависимости от клинической стадии РПЖ

Клиническая стадия (T)	Общее число наблюдений	Число пациентов с РПЖ абс.	%
T1c	58	4	6,9
T2a	75	7	9,3
T2b	52	16	30,8
T2c	61	25	41,0
T3a	41	34	82,9
T3b	1	1	100
Всего	288	87	30,2

Таблица 3. Частота ПХК в зависимости от патоморфологической стадии РПЖ

pT	Общее число наблюдений	Число пациентов с ПХК абс.	%
pT0	17	—	—
pT2a	68	1	1,5
pT2b	58	6	10,3
pT2c	42	10	23,8
pT3a	55	37	67,2
pT3b	37	23	62,1
pT4	10	10	100
Всего	288	87	30,2

с ОХК в большинстве случаев этот показатель составлял от 20,0 до 60,0%.

Следовательно, МКОБ является значимым фактором прогноза статуса хирургического края ($p < 0,05$). При этом вероятность появления ПХК при его значении до 80% достаточно низкая — 12,2%, а при значениях, превышающих 80,0%, увеличивается более чем в 5 раз.

Показатель Глисона

Нами также был проведен анализ влияния степени дифференцировки опухоли на характеристики ПХК. Среднее значение показателя Глисона, установленного на основании биопсии предстательной железы, у пациентов с ПХК составило 6,3 ($6,3 \pm 0,3$) балла. Изучение частоты ПХК у пациентов с различной степенью дифференцировки аденокарциномы предстательной железы выявило, что при показателе Глисона 7 и более ПХК обнаружен у 41 (71,93%) пациента из 57, а при более низких его значениях — у 46 (19,91%) из 231 ($p \leq 0,05$). Значимых различий в среднем значении показателя Глисона при протяженном и фокальном ПХК не выявлено.

Таким образом, анализ влияния морфогистологической структуры РПЖ по показателю Глисона на статус хирургического края после РПЭ показал, что при низкодифференцированной аденокарциноме предстательной железы имеется достоверно высокий риск выявления ПХК. При этом показатель Глисона 7 и более сочетается с риском появления опухолевых клеток в крае резекции более чем в 70,0% случаев.

Перинеуральная инвазия

Признаки распространения аденокарциномы по перинеуральным пространствам были обнаружены у 75 (26,04%) из 288 пациентов. При этом в группах пациентов с ПХК и ОХК данный признак обнаружен в 63 (73,3%) и 12 (5,9%) случаях соответственно. Из 18 пациентов с интрапростатическим ПХК перинеуральная инвазия (ПНИ) в биопсийных столбиках обнаружена в восьми случаях (44,44%), а при экстрапростатическом — в 55 (79,7%) из 69.

Таким образом, наличие ПНИ в биоптатах тканей предстательной железы свидетельствует о высокой вероятности ПХК при РПЭ.

Таблица 4. Частота инвазии в капсулу и различные характеристики ПХК

Механизм появления ПХК	Число случаев	Частота выявления инвазии в капсулу абс.	%
Интрапростатический	18	5	27,77
Экстрапростатический	69	53	76,81
Фокальный	29	10	34,48
Протяженный	58	48	82,75

Инвазия в капсулу

При инвазии аденокарциномы предстательной железы в ее капсулу интрапростатический ПХК выявлен у 5 (27,77%) из 18 больных, а экстрапростатический — у 53 (76,81%) из 69. Сторона получения биоптата с признаками инвазии в капсулу совпадала со стороной локализации ПХК в 96,2% случаев. Корреляция между частотой обнаружения инвазии в капсулу и механизмом появления, а также протяженностью ПХК представлена в табл. 4.

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что инвазия опухоли в капсулу железы является высокоинформативным показателем прогноза возникновения ПХК. У пациентов с данным признаком вероятность выявления ПХК в 3 раза выше, чем при отсутствии такового.

Обсуждение

ПХК является одним из основных факторов рецидива РПЖ после РПЭ [2, 13, 21]. Общая частота ПХК у больных, оперированных нами по поводу аденокарциномы предстательной железы, составила 30,2%. Относительно высокая его частота объясняется запоздалой диагностикой заболевания вследствие поздней обращаемости пациентов (35,4% имели стадию рТ3—рТ4), а также ошибками при стадировании онкологического процесса (каждый пятый пациент с клинической стадией заболевания Т1 и каждый третий со стадией Т2 имел экстрапростатическую экстензию, т.е. Т3). Наиболее часто ПХК выявляли на заднебоковой поверхности железы. Второй по частоте локализацией ПХК являлась верхушка простаты. При этом более половины случаев обнаружения опухолевых клеток в этой области было обусловлено погрешностями хирургической техники.

Важным прогностическим критерием ПХК является ОППС при мультифокальной биопсии предстательной железы. Если аденокарцинома предстательной железы выявлена менее чем в третьей части биоптатов, то ПХК встречается у каждого десятого пациента. При увеличении этого показателя до 50,0% частота ПХК возрастает в 5 раз, а при большем количестве положительных столбиков он достигает 70,0%. Таким образом, при выявлении аденокарциномы предстательной железы более чем в 30,0% столбиков имеется достоверно высокая вероятность выявления ПХК в макропрепарате.

Изучение МКОБ выявило существенное значение этого показателя для прогноза появления опухолевых клеток в крае резекции. Вероятность появления ПХК при его значении до 80,0% составляет всего лишь 12,2%, а при превышении этого порога увеличивается более чем в 5 раз.

Существенным критерием прогноза ПХК также оказалась степень дифференцировки опухоли. У пациентов с низкодифференцированной опухолью

(показатель Глисона 7 и более) ПХК встречается в 3 раза чаще, чем при более низких значениях ($p \leq 0,01$).

Отличительной особенностью аденокарциномы предстательной железы является частая ПНИ [22]. По мнению A. Villers и соавт. [23], в половине случаев распространение опухоли за пределы предстательной железы обусловлено ПНИ. В нашем исследовании ПНИ сочеталась с ПХК в 73,3% случаев, что в 12 раз чаще, чем у пациентов с отсутствием таковой ($p \leq 0,0001$). В целом, по данным патоморфологического исследования, распространение аденокарциномы по перинеуральным пространствам соответствовало экстракапсулярной экстензии и зарегистрировано в 67,2% случаев. Частая диагностика ПНИ объясняет достаточно высокую частоту заднебокового ПХК, так как в этой области находятся ножки простаты, через которые в нее проникают сосуды и нервы.

Обнаружение в биоптатах предстательной железы опухолевых клеток, расположенных среди элементов капсулы (вне перинеуральных пространств) без их выхода в экстракапсулярную жировую клетчатку расценивается как локализованный процесс (T1a–T2c) [24]. Однако эта патоморфологическая находка свидетельствует о высокой вероятности распространения опухоли за пределы предстательной

железы. По данным нашего исследования, признаки инвазии аденокарциномы в капсулу в биопсийных столбиках имели место у 71,8% пациентов, которым был поставлен диагноз РПЖ рТ3. Это объясняет достоверность различий по данному признаку ($p \leq 0,0001$) в группах с различным статусом хирургического края. Следовательно, интракапсулярная инвазия и экстрапростатическая экстензия являются одними из основных факторов появления ПХК.

Таким образом, ОППС, МКОБ, показатель Глисона, ПНИ и инвазия опухоли в капсулу железы являются значимыми критериями прогноза ПХК у больных РПЖ перед РПЭ. Пациентам с высокой вероятностью появления ПХК (более 30,0% положительных биоптатов при мультифокальной биопсии железы, МКОБ более 80,0%, низкая степень дифференцировки, наличие ПНИ и инвазии в капсулу) показано проведение неoadъювантной терапии, что, возможно, уменьшит вероятность ПХК. Помимо ее проведения у данной категории больных показано изменение стандартного хода РПЭ: широкое иссечение сосудисто-нервных пучков, шейки мочевого пузыря при базальной локализации опухолевого узла, максимально дистальное пересечение уретры (вплоть до иссечения части урогенитальной диафрагмы) при поражении верхушки железы.

Литература

1. Cheng L.D., Darson M.F., Bergstralh E.J. et al. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer* 1999;86(9):1775–82.
2. Swindle P., Eastham J.A., Ohori M. et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005;174(3):903–7.
3. Wieder J.A., Soloway M.S. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margin after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160(1):299–315.
4. Djavan B., Rocco B., Ravary V. et al. European study on radical prostatectomy (ESPRE) - part I: surgicals and oncological results and changes 1993–2004. *Eur Urol* 2006;5(Suppl 2):129 (abstr 426).
5. Велиев Е.И., Петров С.Б., Лоран О.Б. Частота и локализация позитивного хирургического края и его роль в прогнозировании рецидива рака предстательной железы. *Урология* 2004;(6):19–21.
6. Петров С.Б., Ракул С.А. Положительный хирургический край при радикальной позадилонной простатэктомии: частота, прогностические факторы, медикаментозная профилактика. *Онкоурология* 2006;(1):40–4.
7. Epstein J.I. Evaluation of radical prostatectomy capsular margins of resection. The significance of margins designated as negative, closely approaching, and positive. *Am J Surg Pathol* 1990;14(7):626–32.
8. Mazzucchelli R., Santinelli A., Lopez-Beltran A. et al. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 2002;68(4):209–15.
9. Ojea C.A., Gonzalez P.A., Dominguez F.F. Prognostic implications of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Actas Urol Esp* 2005;29(7):641–7.
10. Ackerman D.A., Barry J.M., Wicklund R.A. et al. Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy. *J Urol* 1993;150(6):1845–50.
11. Eastham J.A., Kattan M.W., Riedel E. et al. Variations among individual surgeons in the rate of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2003;170(4):2292–5.
12. Walsh P.C., Donker P.J. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982;128(2):492–7.
13. Weldon V.E., Tavel F.R., Neuwirth H. et al. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995;153(5):1565–9.
14. Shuford M.D., Cookson M.S., Chang S.S. et al. Adverse prognostic significance of capsular incision with radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2004;172(1):119–23.
15. Ohori M., Wheeler T.M., Kattan M.W. et al. Prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1995;154(5):1818–24.
16. Pettus J.A., Weight C.J., Thompson C.J. et al. Biochemical failure in men following radical retropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location. *J Urol* 2004;171(1):129–32.
17. Sofer M., Hamilton-Nelson K.L., Cavintos F. et al. Positive surgical margins after radical retropubic prostatectomy: the influence of site and number on progression. *J Urol* 2002;167(6):2453–6.
18. Paulson D.F. Impact of radical prostatectomy in the management of clinically localized disease. *J Urol* 1994;152(5 Pt 2):1826–30.
19. Paulson D.F. Radical perineal prostatectomy: a 20 year experience. *J Urol* 1997;157(Pt 2):92 (abstr 358).
20. True L.D. Surgical pathology examination of the prostate gland. Practice Survey by American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol* 1994;102(5):572–9.
21. D'Amico A.V., Whittington R., Malkowicz S.B. et al. An analysis of the time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy. *Urology* 1996;47(4):538–47.
22. Ozkan F. Correlation of perineural invasion on radical retropubic specimens with other pathologic prognostic factors and PSA failure. *Eur Urol* 2001;40(2):308–12.
23. Villers A., McNeal J.E., Redwine E. et al. The role of perineural space invasion in the local spread of prostatic carcinoma. *J Urol* 1989;142(3):742–68.
24. Aus G., Abbou C.C., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48 (Suppl 4):S46P51.