

Факторы прогноза безрецидивной выживаемости после спасительной лучевой терапии у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии

П.Д. Демешко, О.Г. Суконко, С.А. Красный, В.А. Суслова
РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

Контакты: Павел Дмитриевич Демешко pdemeshko@me.com

Цель исследования — оценка влияния клинических, биохимических, гистологических факторов на выживаемость, свободную от биохимического прогрессирования, у пациентов, перенесших спасительную лучевую терапию (ЛТ) по поводу биохимического рецидива (БР) после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. В исследование включены 77 пациентов с впервые установленным БР после РПЭ, которым выполнялась спасительная ЛТ на зону ложа предстательной железы. Изучено влияние возраста, уровня простатспецифического антигена (ПСА) и его кинетики, суммы баллов по шкале Глисона (индекса Глисона), результатов послеоперационного морфологического исследования, данных пальцевого ректального исследования, суммарной очаговой дозы и времени, прошедшего после РПЭ до наступления БР, на выживаемость, свободную от биохимического прогрессирования (ВБП), с применением непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Медиана, 1- и 3-летняя ВБП после спасительной ЛТ по поводу БР после РПЭ в общей когорте пациентов составили 19,9 мес, $63,8 \pm 6,5$ и $24,7 \pm 8,5$ % соответственно. По данным многофакторного анализа, выживаемость до биохимического прогрессирования статистически достоверно ассоциирована с возрастом пациентов, состоянием зоны пузырно-уретрального анастомоза по данным пальцевого ректального исследования, наличием инвазии семенных пузырьков по данным послеоперационного морфологического исследования, а также уровнем ПСА на момент начала ЛТ и временем его удвоения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, спасительная лучевая терапия

Prognostic factors of biochemical relapse free survival following salvage radiotherapy in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy

P.D. Demeshko, O.G. Sukonko, S.A. Krasny, V.A. Suslova

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Purpose. To evaluate influence of clinical, biochemical and histological factors to biochemical relapse free survival (BRFS) following salvage radiotherapy (RT) in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy.

Material and methods. 77 patients with newly diagnosed biochemical recurrence (BR) after RPE were included into retrospective study. All of them underwent local salvage RT. Clinical variables (age, serum prostate-specific antigen [PSA] level and PSA kinetics, time RPE-BR, Gleason grade, stage after RPE and clinical findings) were evaluated using Cox proportional hazards regression analysis.

Results. The median, 1- and 3-year BRFS were 19,9 months, $63,8 \pm 6,5$ % and $24,7 \pm 8,5$ % respectively. Significant variables in the multivariable model were age, PSA level before RT, prostatectomy T3b stage, PSA doubling time and positive digital rectal examination findings ($p < 0,05$).

Several clinical parameters help predict the outcomes of men with PSA elevation after radical prostatectomy. These data may be useful in counseling men regarding the timing of administration of adjuvant therapies.

Key words: prostate cancer, biochemical recurrence, salvage radiotherapy

Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из наиболее эффективных методов лечения как локализованного, так и местно-распространенного резектабельного рака предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. Однако, несмотря на то, что данный вид лечения обладает высокой эффективностью, позволяя достичь долгосрочной выживаемости пациентов [3], у 15–40 % из них в течение 5 лет после хирургического лечения развивается рецидив заболевания [4, 5], обычно про-

являющийся бессимптомным повышением уровня простатспецифического антигена (ПСА), — биохимический рецидив (БР) РПЖ. В указанной ситуации в случае наличия изолированного местного рецидива лучевая терапия (ЛТ) (спасительная ЛТ) является потенциально излечивающим методом. Однако, согласно данным некоторых исследований, если проводить ЛТ локально на зону ложа удаленной предстательной железы (ПЖ) каждому пациенту с БР, только примерно у половины из них будет получен положительный

клинический эффект [6], что обуславливает необходимость поиска факторов, способных прогнозировать результаты ЛТ у указанной когорты пациентов.

Цель настоящего ретроспективного **исследования** — изучение отдаленных результатов ЛТ у пациентов с БР после РПЭ в зависимости от различных прогностических факторов.

Материалы и методы

Для оценки выживаемости без признаков биохимического прогрессирования (ВБП) после спасительной ЛТ проведен анализ данных 105 пациентов с БР, получавших лечение в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2007 по 2012 г. Критериями включения данных о пациентах в исследование являлись: 1) повышение уровня ПСА после РПЭ $\geq 0,2$ нг/мл, зафиксированное в 3 последовательных анализах; 2) отсутствие гормонального лечения после простатэктомии; 3) наличие данных о послеоперационном уровне ПСА, его кинетике и патологической стадии заболевания; 4) отсутствие клинически определяемых регионарных и отдаленных метастазов.

Всем пациентам была проведена ЛТ локально на зону ложа ПЖ и семенных пузырьков по стандартной методике в условиях 3D-планирования в разовой очаговой дозе 2 Гр (медиана суммарной очаговой дозы (СОД) составила 66 Гр) с последующим контролем ПСА в динамике (не ранее чем через 1 мес после окончания ЛТ, далее каждые 3 мес).

В дальнейшем 28 мужчин были исключены из анализа ввиду отсутствия данных о наблюдении после окончания ЛТ. Таким образом, в окончательный анализ были включены сведения о 77 пациентах.

Первичной конечной точкой исследования являлось развитие биохимического прогрессирования после ЛТ, которое констатировали в следующих случаях:

1) продолжение роста уровня ПСА после окончания ЛТ;

2) в случае снижения уровня ПСА после ЛТ до минимального значения (надир) при последующем повышении уровня ПСА относительно надира на $0,2$ нг/мл или более, за которым следует еще 1 повышение уровня ПСА;

3) начало длительной гормонотерапии (ГТ) после однократного повышения уровня ПСА относительно надира на $0,2$ нг/мл или более.

Медиана возраста пациентов составила 65 лет (47–78 лет), медиана значений уровня ПСА на момент проведения обследования составила $1,6$ нг/мл ($0,2$ – $13,0$ нг/мл). По результатам пальцевого ректального исследования (ПРИ) патологические находки в зоне анастомоза (уплотнение или узловое образование) обнаружены у 25 (32,5 %) мужчин, у 52 (67,5 %) пациентов клинических данных, подтверждающих развитие местного рецидива, не выявлено. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Количество случаев	77
Патологическая стадия после РПЭ, n (%):	
pT2:	41 (53,2)
pT2a	8
pT2b	6
pT2c	27
pT3:	36 (46,8)
pT3a	19
pT3b	17
pN1	1 (1,3)
Медиана возраста (разброс значений), лет	65 (47–78)
Индекс Глисона после РПЭ, n (%):	
≤ 6	33 (42,9)
7	36 (46,8)
≥ 8	9 (10,3%)
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл, n (%):	
≤ 20	55 (71,4)
>20	22 (28,6)
Медиана ПСА (разброс значений) на момент начала ЛТ по поводу БР, нг/мл	1,6 (0,2–13,0)
Минимальное значение ПСА после простатэктомии, нг/мл, n (%):	
$\leq 0,2$	49 (63,6)
$> 0,2$	28 (36,4)
Медиана (разброс значений) времени РПЭ–БР, мес	12,7 (1,1–114,0)
Медиана (разброс значений) ВУ-ПСА, мес	8,2 (1,6–100,0)
Медиана (разброс значений) СП-ПСА (нг/мл в месяц)	0,04 (0,01–2,3)
Результат ПРИ, n (%):	
отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза;	52 (67,5)
наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области анастомоза	25 (32,5)
Медиана СОД (разброс значений), Гр	66 (44–70)

64 (83,1 %) пациентам перед началом ЛТ дополнительно выполнялась мультифокальная биопсия зоны пузырно-уретрального анастомоза под контролем трансректального ультразвукового исследования.

На основе данных об уровне ПСА в первом патологическом анализе после РПЭ был вычислен временной интервал между РПЭ и выявлением биохимического рецидива (РПЭ–БР, мес). На основании данных 2 смежных анализов, взятых с интервалом не менее 1 мес, рассчитана скорость прироста ПСА (СП-ПСА, нг/мл/мес). Для расчета времени удвоения ПСА (ВУ-ПСА, мес) была использована формула [4]:

$$\text{ВУ-ПСА} = t \times \log(2) / \log(\text{ПСА}_2 - \text{ПСА}_1);$$

где ПСА_1 и ПСА_2 — показатели ПСА, взятые с интервалом не менее 1 мес; t — временной интервал между анализами, мес.

Значения уровня ПСА на момент выявления БР, скорости его прироста и времени удвоения, а также

возраст пациентов на момент выявления рецидива были дихотомизированы следующим образом: уровень ПСА $\leq 2,0$ и $> 2,0$ нг/мл; ВУ-ПСА $\leq 6,0$ и $> 6,0$ мес; СП-ПСА $\leq 0,1$ и $> 0,1$ нг/мл мес; возраст ≤ 65 лет и > 65 лет.

БРВ оценивалась по методу Каплана–Майера, статистические различия оценивались с использованием log-rank-теста. Для оценки потенциального влияния различных факторов риска на ВБП выполнен моновариантный анализ с использованием непараметрической модели пропорциональных рисков Кокса. В мультивариантную модель были включены факторы риска с наиболее значимым влиянием на выживаемость ($p < 0,1$). Для изученных факторов вычислены относительный риск (ОР), его 95 % доверительный интервал (ДИ) и статистическая значимость. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними. Для статистического анализа использован программный комплекс Statistica, v. 7 (StatSoft, Inc., 2002).

Результаты

Медиана наблюдения после спасительной ЛТ составила 17,2 (от 1,4 до 56,9) мес. За указанный период продолжение повышения уровня ПСА, несмотря на проведенное лечение, было отмечено у 7 пациентов. У 27 больных зафиксировано снижение уровня ПСА с последующим его повторным повышением $> 0,2$ нг/мл (в том числе у 19 мужчин был зафиксирован повторный подъем ПСА, 8 пациентам после однократного подъема ПСА потребовалось проведение ГТ, на фоне которой отмечено снижение уровня маркера). Таким образом, развитие биохимического прогрессирования было констатировано в 34 (44,2 %) случаях.

Медиана ВБП в общей когорте пациентов была равна 19,9 мес, 1- и 3-годовая БРВ составили $63,8 \pm 6,5$ и $24,7 \pm 8,5$ % соответственно.

Результаты моновариантного и мультивариантного анализов переменных представлены в табл. 2 и 3.

При анализе показателей ВБП в зависимости от факторов прогноза получены следующие данные. Медиана выживаемости мужчин в возрасте 65 лет и менее составила 10,1 мес, старше 65 лет – 27,5 мес ($p_{\log\text{-rank}} < 0,0001$) (рис. 1). В более старшей возрастной группе 12 мес без биохимического прогрессирования прожили 85,3 $\pm$ 6,8 % пациентов, 3-летняя выживаемость составила 32,5 $\pm$ 16,0 %. Показатели ВБП у мужчин в возрасте ≤ 65 лет оказались статистически значимо ниже. Одногодичная ВБП была равна 41,4 $\pm$ 9,4 %, 3 года после ЛТ без биохимического прогрессирования прожили лишь 14,5 $\pm$ 7,4 % пациентов.

ВБП после спасительной ЛТ в случаях локализованного (pT2) и местно-распространенного РПЖ с инвазией за капсулу органа (pT3a) статистически значимо между собой не различалась. В случаях же наличия прорастания опухоли в семенные пузырьки

Таблица 2. Моновариантный анализ

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Патологическая стадия после РПЭ: pT2–3a pT3b	1 5,082	— 2,191–11,781	$< 0,0001$
Возраст: > 65 ≤ 65	1 4,186	— 1,984–8,833	$< 0,0001$
Уровень ПСА до операции: ≤ 20 нг/мл > 20 нг/мл	1 0,950	— 0,452–1,997	0,8
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 6 ≥ 7	1 1,595	— 0,783–3,249	0,2
Уровень ПСА перед началом ЛТ: $\leq 2,0$ нг/мл > 2 нг/мл	1 2,086	— 1,034–4,208	0,04
Минимальное значение ПСА после РПЭ: $\leq 0,2$ > 0,2	1 0,573	— 0,257–1,277	0,2
Время РПЭ–БР, 1 мес	1,004	0,986–1,024	0,6
ВУ-ПСА, мес: > 6 ≤ 6	1 6,092	— 2,847–13,036	$< 0,0001$
СП-ПСА, нг/мл/мес: $\leq 0,1$ > 0,1	1 3,938	— 1,857–8,353	$< 0,0001$
Данные ПРИ: – отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза – наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области анастомоза	1 2,346	— 1,168–4,417	0,017
СОД, Гр: < 66 ≥ 66	1 0,723	— 0,359–1,454	0,3

медиана ВБП составила всего 8,5 мес ($p < 0,05$) (рис. 2, табл. 4).

Существенное влияние на биохимический контроль после спасительной ЛТ оказали также уровень ПСА на момент проведения ЛТ и его кинетика. Медиана ВБП у пациентов с уровнем ПСА $\leq 2,0$ и $> 2,0$ нг/мл составила соответственно 25,8 и 14,1 мес (рис. 3).

Одно- и 3-летняя выживаемость в случае начала ЛТ при уровне ПСА $\leq 2,0$ нг/мл составили 68,7 $\pm$ 7,8 и 33,3 $\pm$ 13,9 % соответственно. При увеличении уровня маркера > 2 нг/мл биохимический контроль в течение 12 мес был достигнут у 56,8 $\pm$ 9,4 % мужчин, 3-летняя ВБП составила всего 12,1 $\pm$ 9,8 % ($p_{\log\text{-rank}} = 0,03$).

Таблица 3. Мультивариантный анализ (пошаговый обратный)

Переменные	ОР	95 % ДИ	p
Патологическая стадия после РПЭ: pT2–3a pT3b	1 11,480	— 3,903–33,764	< 0,0001
Возраст: > 65 лет ≤ 65 лет	1 8,256	— 3,144–21,682	< 0,0001
Уровень ПСА перед началом ЛТ: ≤ 2,0 нг/мл > 2 нг/мл	1 2,877	— 1,253–6,607	0,013
ВУ-ПСА, мес: > 6 ≤ 6	1 5,505	— 2,166–13,977	< 0,0001
Данные ПРИ: — отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза — наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области анастомоза	1 5,094	— 2,214–11,718	< 0,0001

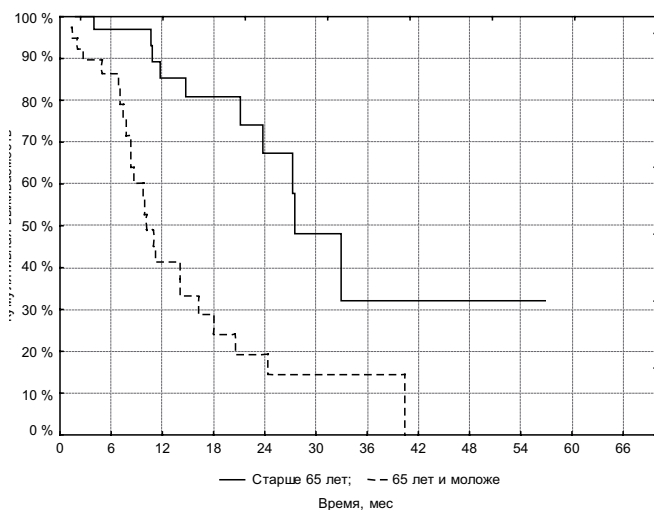


Рис. 1. ВБП в зависимости от возраста пациентов ($p_{\log\text{-rank}} < 0,0001$)

Таблица 4. ВБП в зависимости от степени распространенности РПЖ по данным послеоперационного гистологического исследования

Степень распространенности РПЖ	Медиана ВБП, мес	p
pT2a–c	22,1	—
pT3a	Не достигнута	0,4*
pT3b	8,5	0,01**

* pT2 по сравнению с pT3a; ** pT3a по сравнению с pT3b.

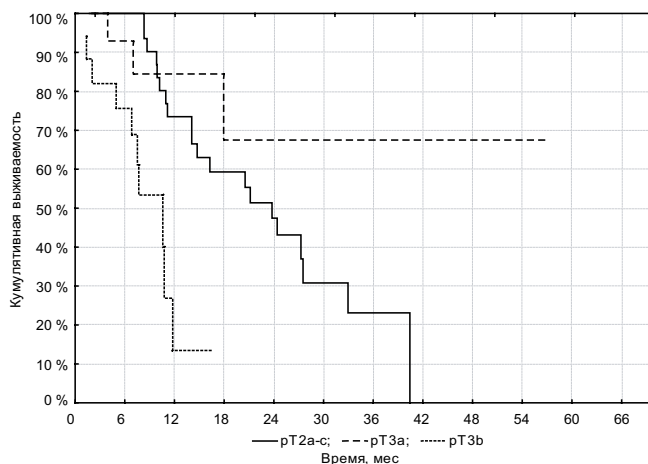


Рис. 2. ВБП в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса ($p_{\log\text{-rank}} < 0,0001$)

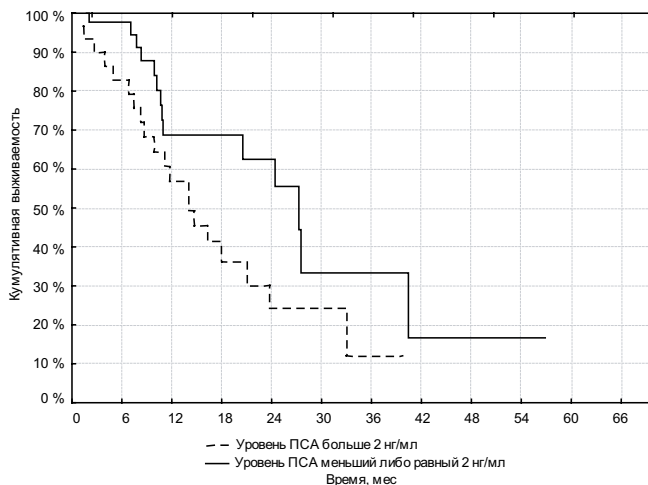


Рис. 3. ВБП в зависимости от уровня ПСА на момент начала ЛРТ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,03$)

Медиана, 1- и 3-годичная ВБП в случаях ВУ-ПСА > 6,0 мес составили 21,1 мес, $87,5 \pm 5,3$ % и $42,5 \pm 13,1$ % соответственно (рис. 4).

У пациентов с ВУ-ПСА ≤ 6,0 указанные показатели выживаемости были равны 10,0 мес и $27,8 \pm 9,6$ %, биохимический контроль в течение 3 лет не был достигнут ни у одного пациента ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$).

В нашей серии наблюдений у 25 (32,5 %) пациентов по данным ПРИ были выявлены аномальные находки (уплотнение тканей или узловое образование) в области пузырно-уретрального анастомоза. Медиана выживаемости до биохимического прогрессирования в случае клинически определяемого местного рецидива составила 10,5 мес, 1- и 2-годичная ВБП $46,8 \pm 11,8$ и $20,0 \pm 11,7$ % соответственно. При отрицательных результатах ПРИ показатели эффективности ЛРТ оказались существенно выше — медиана ВБП была равна 24,2 мес, биохимический контроль в течение 12 и 36 мес был достигнут в $71,4 \pm 7,4$ и $36,3 \pm 10,2$ % случаев соответственно (рис. 5).

Обсуждение

Согласно данным некоторых исследований, вероятность развития отдаленных метастазов у пациентов с повышенным уровнем ПСА после РПЭ достигает 60 %, причем риск смерти от РПЖ в указанной ситуации составляет около 20 % в течение 10 лет [4, 7]. Критическим моментом в выборе тактики лечения пациентов с БР является определение причины роста ПСА, поскольку при наличии местного рецидива последний потенциально может быть излечен с помощью ЛТ. До 50 % пациентов с повышением уровня ПСА после радикального лечения могут иметь изолированный местный рецидивный процесс и, соответственно, являются кандидатами для спасительной ЛТ, в противном же случае показано проведение ГТ [8]. Однако диагностические возможности современных методов медицинской визуализации нельзя признать удовлетворительными для проведения подобного отбора пациентов, в связи с чем актуальным становится вопрос изучения зависимости результатов спаситель-

ной ЛТ от различных прогностических факторов с целью индивидуализации лечебного подхода.

Одними из наиболее значимых предикторов, влияющих на вероятность наличия системного прогрессирования процесса у пациентов с БР и, соответственно, низкой эффективности местной терапии, являются уровень ПСА на момент начала лечения и его кинетика. В частности, В.Л. Троск и соавт. показали, что начало спасительной ЛТ при уровне ПСА ≤ 2 нг/мл приводило к статистически значимому повышению раковоспецифической выживаемости пациентов (ОР 0,27), в то время как эффект от лечения, начатого при более высоком уровне ПСА, был значительно хуже [9]. Согласно полученным нами данным, указанный фактор статистически значимо влиял на результаты ЛТ: медиана выживаемости до биохимического прогрессирования в подгруппах пациентов с уровнем ПСА $\leq 2,0$ и $> 2,0$ нг/мл составила соответственно 25,8 и 14,1 мес ($p_{\log\text{-rank}} = 0,03$), что свидетельствует о необходимости раннего начала лечения пациентов с БР, поскольку выжидательная тактика может приводить к ухудшению результатов терапии. В пользу данного утверждения также свидетельствует существенно худший прогноз в плане достижения биохимического контроля в когорте пациентов с клинически определяемым (по данным ПРИ) местным рецидивом: медиана ВВП у мужчин с пальпируемым образованием в области пузырно-уретрального анастомоза (или подозрением на местный рецидив) составила 10,5 мес против 24,2 мес при отсутствии клинически определяемого местного рецидивного процесса ($p_{\log\text{-rank}} = 0,02$).

Изучение кинетики ПСА является эффективным способом прогнозирования течения заболевания у пациентов с БР. Как было показано в исследованиях А.Д'Амико и соавт., короткое ВУ-ПСА (< 3 мес) было ассоциировано с высоким риском системного прогрессирования и смерти от РПЖ [10, 11]. Согласно же данным А.Л. Stephenson и соавт. [8], в мультивариантном анализе ВУ-ПСА < 6 мес явилось независимым неблагоприятным в отношении БРВ фактором прогноза после спасительной ЛТ. В нашем исследовании ВУ-ПСА также явилось фактором, существенно влияющим на результаты лучевой терапии. Медиана выживаемости при ВУ-ПСА < 6 мес составила всего 10,0 мес против 21,1 мес в случае ВУ-ПСА > 6 мес ($p_{\log\text{-rank}} = 0,00001$). Все вышеуказанное свидетельствует о высоком риске наличия системного прогрессирования процесса при неблагоприятном паттерне кинетики ПСА и, соответственно, недостаточной эффективности локальной терапии. В указанной ситуации улучшения отдаленных результатов лечения можно достигнуть при помощи комплексного подхода с применением ГТ и ЛТ.

Нами не получено статистически значимой разницы в ВВП в случаях локализованного (pT2)

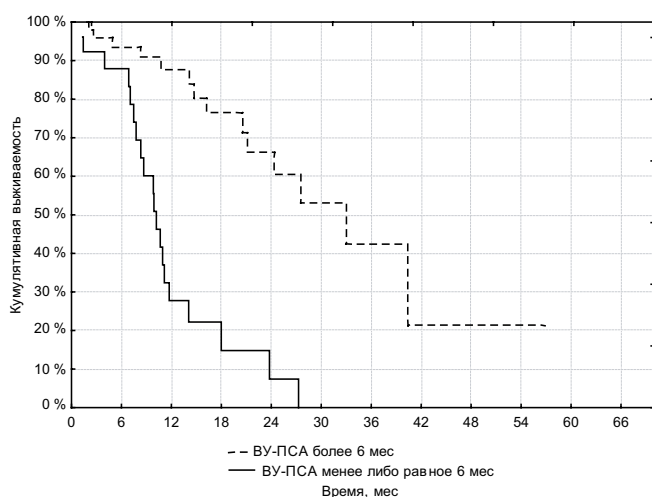


Рис. 4. ВВП в зависимости от ВУ-ПСА ($p_{\log\text{-rank}} < 0,001$)

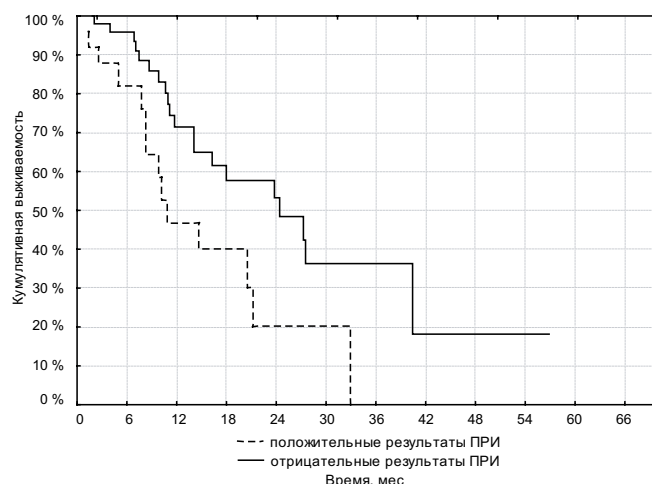


Рис. 5. ВВП в зависимости от результатов ПРИ ($p_{\log\text{-rank}} = 0,02$)

и местно-распространенного РПЖ с инвазией за капсулу (pT3a): медиана выживаемости в 1-м случае составила 22,1 мес, во 2-м не достигнута. Иная картина наблюдалась при наличии прорастания опухоли в семенные пузырьки: медиана ВБП была равна всего 8,5 мес. Данный факт может быть связан с разными причинами БР у пациентов указанных категорий. В частности, можно предположить, что при распространенности опухолевого процесса, соответствующей pT2–3a, и развитии БР последний связан в первую очередь с местным рецидивом РПЖ, обусловленным положительными хирургическими краями (данный фактор в настоящем исследовании отдельно не анализировался). В указанной ситуации спасительная ЛТ позволяла добиться долгосрочного местного и, соответственно, биохимического контроля. Напротив, как нами было показано ранее [12], инвазия семенных пузырьков является существенным фактором системного прогрессирования РПЖ. Таким образом, выявленные различия в выживаемости могут быть обусловлены наличием у пациентов с pT3b субклинических метастазов в лимфатических узлах и/или костях скелета (в ряде случаев в сочетании с местным рецидивом), с чем и была связана низкая эффективность ЛТ с включением в объем облучения только ложа ПЖ и семенных пузырьков.

Согласно некоторым данным, индекс Глисона 8–10 ассоциирован с повышенным риском смерти от

РПЖ при развитии БР [13]. По мнению других авторов, данный показатель не имеет дополнительного предиктивного значения по сравнению с ВУ-ПСА относительно прогнозирования наличия метастатического поражения [14]. В свою очередь, нами в мультивариантном анализе не получено статистически значимого влияния индекса Глисона на выживаемость.

Выводы

- Медиана, 1- и 3-летняя выживаемость до биохимического прогрессирования спасительной ЛТ по поводу БР после РПЭ в общей когорте пациентов составили 19,9 мес, $63,8 \pm 6,5$ и $24,7 \pm 8,5$ % соответственно.
- По данным многофакторного анализа, выживаемость до биохимического прогрессирования статистически достоверно ассоциирована с возрастом пациентов, состоянием зоны пузырно-уретрального анастомоза по данным ПРИ, наличием инвазии семенных пузырьков по данным послеоперационного морфологического исследования, а также уровнем ПСА на момент начала ЛТ и временем его удвоения.
- Раннее начало ЛТ статистически значимо улучшает отдаленные результаты лечения: 1- и 3-летняя выживаемость до биохимического прогрессирования при уровне ПСА ≤ 2 нг/мл составили $68,7 \pm 7,8$ и $33,3 \pm 13,9$ % соответственно, при отсутствии клинически определяемых изменений в ложе ПЖ $71,4 \pm 7,4$ и $36,3 \pm 10,2$ % соответственно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Partin A.W., Mangold L.A., Lamm D.M. et al. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology* 2001;58(6):843–8.
2. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Scandinavian prostate cancer group study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977–84.
3. Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M. et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364(18):1708–17.
4. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7.
5. Bolla M., van Poppel H., Collette L. et al. European organization for research and treatment of cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005;366(9485):572–8.
6. Stephenson A.J., Shariat S.F., Zelefsky M.J. et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004;291:1325–32.
7. Bianco F.J., Scardino P.T., Eastham J.A. Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005;66:83–94.
8. Stephenson A.J., Slawin K.M. The value of radiotherapy in treating recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Nat Clin Pract Urol* 2004;1:90–6.
9. Trock B.J., Han M., Freedland S.J. et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008;299(23):2760–9.
10. D’Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A., Catalona W.J. Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant post-operative prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005;23:4975–9.
11. D’Amico A.V., Moul J.W., Carroll P.R. et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1376–83.
12. Демешко П.Д., Красный С.А. Факторы прогноза системного прогрессирования рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2013;1:24–30.
13. Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294:433–9.
14. Okotie O.T., Aronson W.J., Wieder J.A. et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171(6, Pt 1):2260–4.