

РИСК КЛИНИЧЕСКОГО ПРОГРЕССИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С БИОХИМИЧЕСКИМ РЕЦИДИВОМ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»,

Республика Беларусь

Цель. Определить прогностические факторы клинического прогрессирования (КП) у пациентов с раком предстательной железы (РПЖ) с биохимическим рецидивом (БХР) после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материал и методы. За период с 1997 по 2008 гг. 483 пациентам с РПЖ выполнена открытая РПЭ. В послеоперационном периоде выявлено 172 случая БХР (38,5%). Из них 34 пациента исключены из дальнейшего анализа в связи с коротким сроком наблюдения (менее 3 месяцев). Диагностировано 69 случаев КП. Рассчитана выживаемость пациентов с БХР до КП по методу Каплана-Мейера. Выполнены моно- и мультивариантный анализ с использованием пропорциональной модели Кокса.

Результаты. При мультивариантном анализе прогностическое значение имели только патоморфологическая сумма Глисона ($p < 0,001$). Разработана модель прогнозирования риска КП, позволяющая разделить пациентов на 2 прогностические группы (низкий и высокий).

Заключение. Патоморфологическая сумма Глисона является предиктором выживаемости до КП после РПЭ. Пациентам высокого риска КП (сумма Глисона 8-10) рекомендована ранняя адъювантная гормонотерапия, а в группах низкого (сумма Глисона 7 и менее) — дистанционная лучевая терапия либо наблюдение.

Ключевые слова: локализованный, местно-распространенный рак предстательной железы, радикальная простатэктомия, биохимический рецидив, клиническое прогрессирование

Objectives. To determine predictors of clinical progression (CP) in patients with biochemical recurrence (BCR) of the prostate cancer (PC) after radical prostatectomy (RP).

Methods. Between 1997 and 2008, 483 patients with PC underwent open RP. Postoperatively in 172 patients BCR cases were diagnosed (38.5%). 34 patients of them were excluded from further analysis due to short follow-up (less than 3 months). In the remaining 138 patients 69 cases of CP were diagnosed. Overall, cancer-specific and progression-free survival in patients with BCR were calculated according to Kaplan-Meier method. Mono- and multivariate analyses with Cox proportional hazard model were performed.

Results. Only pathological Gleason score is found out to be of prognostic significance in the multivariate analysis ($p < 0,001$). A model to predict the risk of CP was developed that permits to divide patients into 2 prognostic groups (low and high risk of CP).

Conclusions. Pathological Gleason sum is a predictor of CP in patients with BCR after RP. Early adjuvant hormonal therapy is recommended in patients of CP high risk (Gleason sum 8-10); and in low risk groups (Gleason sum 7 and less) — distant radiation therapy or observation.

Keywords: localized, locally-advanced prostate cancer, radical prostatectomy, biochemical recurrence, clinical progression

Введение

В последние годы наблюдается непрерывный рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ) в РБ. Согласно данным белорусского канцер-регистра, заболеваемость увеличилась с 19,5 на 100 000 населения в 1996 г. до 53,1 на 100 000 населения в 2009 г., а число ежегодно регистрируемых случаев РПЖ — с 932 до 2396 (в 2,6 раза).

В структуре онкологической смертности мужчин РБ за 2009 г. РПЖ занимает 3-е место (7,95%), уступая раку легкого и желудка. В течение 2009 года от РПЖ умерло 823 человек, грубый интенсивный показатель смертности составил 18,2 на 100 000 населения, стандартизованный — 12,9 на 100 000 населения.

Одним из эффективных методов лечения РПЖ, применяемых у пациентов с локализованным и отдельных пациентов с местно-распространенным РПЖ, считается РПЭ [1, 2, 3, 4].

Однако, несмотря на совершенствование методов диагностики, широкое применение предоперационных номограмм для правильного отбора пациентов для оперативного лечения и улучшение техники оперативного вмешательства, 15-49% пациентов, перенесших радикальную простатэктомию (РПЭ), будут иметь биохимический рецидив (БХР) [5] и высокий риск прогрессирования заболевания и смерти [6].

По данным C.R. Pound et al. [7], медиана времени от БХР до развития метастазов составляет 8 лет, а по истечению еще 5 лет

наступает смерть от дальнейшего прогрессирования.

С целью стандартизации определения БХР после РПЭ предлагались различные пороговые значения простат-специфического антигена (ПСА). Согласно решению международного консенсуса [8, 9], два последовательных показателя ПСА после радикальной позадилоной простатэктомии, равных 0,2 нг/мл и выше, свидетельствуют о БХР заболевания.

Предсказание развития клинического прогрессирования (КП) у пациентов с БХР может служить показанием к адъювантной терапии, а также влиять на интенсивность наблюдения.

Целью настоящего исследования явилась оценка отдаленных результатов РПЭ у пациентов с БХР и факторы прогноза КП в этой подгруппе пациентов.

Материал и методы

Проанализированы данные 488 пациентов с РПЖ, которым в период с 1997 по 2008 годы включительно в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александро-ва выполнялась открытая позадилоная РПЭ. В дальнейшем 41 пациент был исключен из исследования: в 5-ти случаях была выполнена РПЭ по поводу прогрессирования заболевания после лучевой терапии или гормонотерапии («спасительная» простатэктомия), еще 36 пациентов выбыли из под наблюдения.

БХР выявлен у 172 пациентов (38,5%). Из них 34 пациента исключены из дальнейшего анализа в связи с коротким сроком наблюдения (менее 3 месяцев).

Таким образом, в окончательный анализ вошли данные о 138 пациентах с БХР после РПЭ. Характеристика пациентов представлена в таблица 1.

Диагностировано 69 случаев КП. Из них у 22 пациентов выявлен местный рецидив, у 41 — метастазы в отдаленные органы, метастазы и местный рецидив были констатированы у 6 пациентов.

Для всех пациентов, наблюдение после оперативного лечения включало определение ПСА каждые 3 мес. в течение 1 года, каждые 6 мес в течение 2-3 года и далее 1 раз в год. При обнаружении БХР, определяемой значением ПСА >0,2 нг/мл, подтвержденный не менее чем в двух последовательных анализах, выполнялась магнитно-резонансная томография для выявления местного рецидива, а с целью обнаружения системного прогрессирования — компьютерная томография органов брюшной полости, малого таза и органов грудной полости. При подозрении на местный рецидив

выполнялась биопсия подозрительных участков ложа удаленной предстательной железы под контролем ТрУЗИ. Пациентам с высоким значением уровня ПСА (выше 10 нг/мл) после РПЭ с целью выявления метастатического поражения костей скелета выполнялась остеосцинтиграфия.

Всем пациентам при выявлении местного рецидива выполнена дистанционная лучевая терапия на область пузырно-уретрального анастомоза СОД 64-66 Гр, а при выявлении отдаленных метастазов — гормональная терапия в режиме монотерапии или сочетанной с химиотерапией.

Выживаемость до КП изучена по данным амбулаторного наблюдения пациентов. Общая и скорректированная выживаемость оценивалась по данным канцер-регистра.

Выживаемость до КП у пациентов с развившимся БХР определялась как время от БХР до клинической диагностики местного рецидива, отдаленных метастазов, либо смерти от прогрессирования РПЖ. Специфическая выживаемость — до смерти от прогрессирования РПЖ (исключены все случаи первично-множественных злокачественных новообразований, кроме излеченного рака кожи). Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Мейера и представлена как вероятность отсутствия события (КП, смерть) в определенный промежуток времени $\pm$ стандартная ошибка выживаемости.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Количество пациентов	138
Средний возраст, лет, (min-max)	63,4 (42-78)
Средний уровень ПСА до операции, нг/мл, М $\pm$, (min-max)	20,0 $\pm$ 29,8 (0,5-214,6)
<4	5 (3,6%)
4-10	29 (21,0%)
10-20	33 (23,9%)
20-40	39 (28,3%)
> 40	32 (23,2%)
Сумма Глисона после операции:	
2-6	53 (38,4%)
7	44 (31,9%)
8-9	41 (29,7%)
pTrN:	
2aN0	15 (10,9%)
2bN0	6 (4,3%)
2cN0	42 (30,4%)
3aN0	14 (10,1%)
3bN0	28 (20,3%)
N1	33 (23,9%)

С различными прогностическими показателями был проведен моновариантный анализ в отношении выживаемости до КП с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Переменные с наиболее статистически значимым ($p < 0,1$) относительным риском (ОР) были включены в мультивариантный анализ. Для всех изучаемых факторов были вычислены ОР, их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистические значимости (Р). Статистический анализ был проведен с использованием программы SPSSv. 13.0.

Результаты

Медиана времени наблюдения пациентов с БХР при анализе времени до клинического прогрессирования составила 14,8 месяцев (от 3 до 106 месяцев). Медиана скорректированной выживаемости пациентов с местным рецидивом и метастатическим прогрессированием достигнута была.

Трех-, 5- и 7-летняя выживаемость до КП для пациентов с БХР составила $42,8 \pm 5,7\%$, $35,5 \pm 6,7\%$ и $22,9 \pm 8,6\%$ соответственно.

Медиана наблюдения за пациентами с БХР при анализе общей и скорректированной выживаемости составила 27,5 месяцев (от 3 до 107 месяцев). Общая 3-, 5- и 7-летняя кумулятивная выживаемость пациентов с БХР составила $91,1 \pm 2,7\%$, $87,3 \pm 3,7\%$ и $77,5 \pm 8,5\%$, соответственно, скорректированная выживаемость – $95,1 \pm 2,1\%$, $90,9 \pm 3,6\%$ и $82,9 \pm 8,9\%$, соответ-

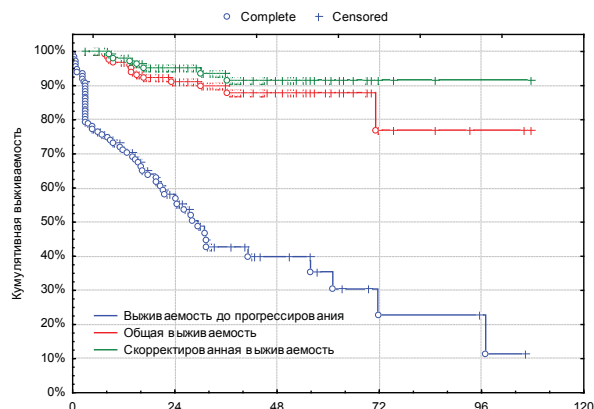


Рис. 1. Общая, скорректированная выживаемость и выживаемость до клинического прогрессирования пациентов с БХР

ственно. Общая, скорректированная выживаемость и выживаемость до КП пациентов с БХР представлены на рисунке 1.

Для выявления факторов прогнозирования КП выполнен моновариантный анализ между переменными (таблица 2).

При мультивариантном анализе между статистически значимыми переменными (таблица 3) независимое прогностическое значение имела только сумма Глисона после операции.

В зависимости от значения суммы Глисона после операции пациенты распределены в две группы риска:

Низкий риск КП (сумма Глисона 2-7)

Высокий риск КП (сумма Глисона 8-10)

Пациенты в зависимости от суммы Гли-

Моновариантный анализ

Таблица 2

Переменные	ОР	95% ДИ	Р
Клиническая стадия cT3-4 против cT2	1,232	0,737-2,060	0,426
Сумма Глисона до операции:			0,718
2-6	1	—	—
7	0,829	0,414-1,659	0,596
8-10	1,236	0,542-2,817	0,615
ПСА, 1 нг/мл	1,008	0,999-1,016	0,068
pT:			0,223
2a	1	—	—
2b	1,841	0,479-7,077	0,374
2c	1,280	0,420-3,904	0,665
3a	2,243	0,722-6,968	0,162
3b-4	2,402	0,843-6,845	0,101
pN1 против pN0	2,030	1,199-3,437	0,008
Сумма Глисона после операции:			0,002
2-6	1	—	—
7	1,108	0,568-2,165	0,763
8-10	1,438	1,438-4,719	0,002
Время от операции до БХР, мес.	1,010	0,997-1,023	0,126
Возраст, лет	1,014	0,979-1,051	0,434

Таблица 3

Мультивариантный анализ (пошаговый)			
Переменные	ОР	95% ДИ	P
Сумма Глисона после операции	1	—	0,002
2-6	1,108	(0,568-2,165)	0,763
7	2,605	(1,438-4,719)	0,002
8-10			

Таблица 4

Прогнозирование 3-летней и 5-летней выживаемости до КП в зависимости от суммы Глисона после операции

Группа риска	Сумма Глисона	Кол-во пациентов абс. (%)	Выживаемость до КП, %	
			3-летняя	5-летняя
Низкий	2-6	53 (38,4)	72,2±7,0	46,9±10,6
	7	44 (31,9)	66,6±7,7	46,0±11,0
Высокий	8-10	41 (29,7)	31,0±7,9	14,3±9,8

сона отличались сроком выживаемости до КП (таблица 4).

Выживаемость до КП в зависимости от значения суммы Глисона после операции ($p < 0,002$) представлена рисунке 2.

Обсуждение

Согласно полученным нами данным, единственным независимым предиктором выживаемости до КП пациентов с БХР после РПЭ оказалась послеоперационная сумма Глисона. Пациенты со значением суммы Глисона 2-6 и 7 имели значительно более высокий процент выживаемости до КП, чем пациенты со значением суммы Глисона 8-10 (5-летняя выживаемость до клинического прогрессирования составила $46,9 \pm 10,6$; $46,0 \pm 11,0$ и $14,3 \pm 9,8$ соответственно). Хотя в моновариантном анализе патоморфологическая распространенность опухолевого процесса и наличие или отсутствие пораженных лимфатических узлов таза были статистически значимыми, в мультивариантном анализе указанные переменные не явились независимыми прогностическими факторами. Возраст, год операции, клиническая стадия, сумма Глисона до операции и предоперационное значение ПСА не были статистически значимыми параметрами выживаемости до клинического прогрессирования в моновариантном и мультивариантном анализе.

Полученная нами зависимость патоморфологической суммы Глисона от выживаемости до прогрессирования была описана рядом зарубежных авторов. Так, в недавнем исследо-

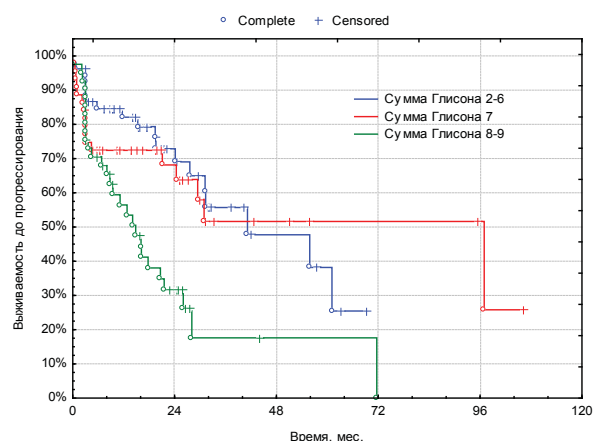


Рис. 2. Выживаемость до КП в зависимости от значения суммы Глисона после операции

вании A.S. Boorjian et al. [10] оценили долгосрочный клинический исход для пациентов с БХР и определили предикторы прогрессирования заболевания и смертности. В исследование вошли 2426 пациентов с БХР, перенесших РПЭ в период между 1990 и 2006 годами. БХР оценивался по значению ПСА $\geq 0,4$ нг/мл, подтвержденному не менее чем в двух последующих анализах крови. Средний период наблюдения после выявления БХР составил 6,6 лет. Десятилетняя раково-специфическая выживаемость пациентов с БХР, развившимся в сроки $< 1,2$ года, 1,2-3,1 год, 3,1-5,9 лет и $> 5,9$ лет после РПЭ составила 99,1%, 90,7%, 92,2% и 95,3% соответственно ($P=0,1$). В мультивариантном анализе пожилой возраст, высокое патоморфологическое значение суммы Глисона, стадия заболевания и скорость удвоения ПСА явились предсказателями КП и смерти от РПЖ. При 15-летнем наблюдении пациентов с БХР у 24% выявлено прогрессирование, а 16,4% умерли от прогрессирования РПЖ. Полученные семилетние данные скорректированной выживаемости ($82,9 \pm 8,9\%$) и выживаемости до КП ($22,9 \pm 8,6\%$) в нашем исследовании были ниже, чем 15-летняя выживаемость в исследовании A.S. Boorjian — 83,6% и 75,8% соответственно. Более низкий процент скорректированной выживаемости и выживаемости до КП можно объяснить отсутствием селекции пациентов для оперативного лечения (клиническая стадия Т3-4 составила 58%, тогда как в исследовании A.S. Boorjian — всего 7,7%), более высоким значением медианы предоперационного ПСА (20,0 нг/мл и 7,9 нг/мл соответственно), более высоким процентом пациентов с патоморфологически низкодифференцированным РПЖ (сумма Глисона 8-10) — 29,7% и 9,2% соответственно. Мы, как и в исследовании A.S. Boorjian, не выявили

статистически значимого влияния времени от оперативного вмешательства до БХР ($P > 0,05$). Влияние скорости удвоения ПСА на выживаемость до клинического прогрессирования у пациентов с БХР в нашем исследовании не изучалось.

C.R. Porter et al. [11] в своем исследовании оценили влияние патоморфологической суммы Глисона на риск развития КП. Авторы изучили выживаемость до КП и раково-специфическую выживаемость на группе из 184 пациентов с БХР (ПСА $\geq 0,4$), перенесших РПЭ в период между 1976 и 1994 годами. По данным послеоперационного исследования, локализованный РПЖ (T2) был выявлен в 35,4% случаев, местно-распространенный (T3) — в 64,7%. Сумма Глисона < 6 , 7 и > 8 встречалась в 48,8%, 38,6% и 12,5% случаях соответственно. Медиана наблюдения составила 6,8 года (диапазон значений 0,1–19,0). Всего было выявлено 19% пациентов с КП. Раково-специфическая выживаемость за период наблюдения составила 91,3%. 5-летняя, 10-летняя и 15-летняя раково-специфическая выживаемость у пациентов с БХР составила 96,0%, 89,0% и 80,0%, соответственно. При многофакторном анализе только патоморфологическая сумма Глисона ($P = 0,008$) являлась прогностическим фактором выживаемости до КП. В нашем исследовании также только патоморфологическая сумма Глисона была значимой в предсказании выживаемости до КП. Полученные результаты 5-летней раково-специфической выживаемости пациентов с БХР в нашей работе оказались несколько ниже, чем в данном исследовании — 90,9% и 96,0% соответственно. По сравнению с данными C.R. Porter в нашем исследовании низкодифференцированный РПЖ, по данным морфологического исследования (сумма Глисона 8–10), встречался более, чем в два раза чаще — в 29,7% и 12,5% случаев соответственно, а случаи патологического местно-распространенного рака чуть более, чем в два раза чаще встречались в указанной работе, чем в нашем исследовании — 64,7% и 30,4% соответственно.

Аналогичные нашим результаты общей выживаемости пациентов с БХР были получены в исследовании S. Egawa et al. [12] на 223 пациентах, перенесших РПЭ в период с января 1988 года по март 1998 года. У 93 (41,7%) выявлен БХР. Общая 5-летняя выживаемость пациентов с БХР, по данным указанного исследования, сопоставима с нашими результатами — 87,1% и 87,3% соответственно. Отличительной особенностью явилась величина ПСА, определяющая БХР — 0,1 нг/мл, тог-

да как в нашем исследовании за БХ рецидив принято значение ПСА $\geq 0,2$ нг/мл.

С целью предсказания раково-специфической выживаемости пациентов БХ рецидивом после РПЭ, S.J. Freedland et al. [13] разработали номограмму на 379 пациентах с БХР, перенесших РПЭ в период между 1982 и 2000 годами. Время удвоения ПСА, патологическая сумма Глисона и время от операции до БХР (менее и более 3 лет) оказались факторами прогноза раково-специфической выживаемости. БХР определен как значение ПСА 0,2 нг/мл и более. Средний период наблюдения после БХР составил 6,8 лет. Из 379 пациентов 66 (17%) умерло от прогрессирования РПЖ. 5-летняя и 10-летняя раково-специфическая выживаемость составила 93% и 73%, соответственно. Пациенты со временем удвоения ПСА менее чем 3 месяца, как и в исследовании A.V. D'Amico et al. [14], имели значительно более высокий риск смерти, чем пациенты, у которых указанное время было более трех месяцев. Больные с суммой Глисона 8–10 имели значительно выше шанс умереть от РПЖ, чем при значении 7 и менее. Эти данные согласуются с данными исследованиями [7, 15, 16]. Полученные результаты пятилетней раково-специфической выживаемости пациентов с БХР в нашем исследовании оказались сопоставимыми с исследованием S.J. Freedland — $90,9 \pm 3,6\%$ и 93,0%, соответственно.

Согласно нашим данным, чаще КП является в виде метастатической болезни по сравнению с местным рецидивом — 40 и 21 случай, соответственно.

Ряд авторов исследовали предикторы выживаемости до метастатического прогрессирования. Так, в одном из крупных исследований C.R. Pound et al. [7] оценили предикторы развития метастатического прогрессирования после РПЭ у пациентов с БХР. Проведен ретроспективный анализ 1997 пациентов, перенесших РПЭ в Johns Hopkins Hospital в период между 1982–1997 гг. БХР констатировался при значении уровня ПСА 0,2 нг/мл и более, не менее, чем в двух последовательных анализах. У 315 (15%) пациентов выявлен БХР. Одинадцать пациентов с БХР, получивших раннюю гормональную терапию после оперативного лечения, были исключены из исследования. Из оставшихся 304 пациентов у 103 (34%) выявлены отдаленные метастазы. Медиана времени до метастазирования у пациентов с БХР составила 8 лет. Пятилетняя выживаемость до клинического прогрессирования (метастазирования) больных БХР составила 63%. В оценке выживаемости до метастазирования, время

до БХР ($P < 0,001$), сумма Глисона до операции ($P < 0,001$) и время удвоения ПСА ($P < 0,001$) определены как предикторы прогнозирования вероятности выживаемости до метастазирования. Авторы показали, что вероятность развития отдаленных метастазов зависит от времени, прошедшего от оперативного вмешательства до развития БХР (≤ 2 или более 2 лет после РПЭ, $p < 0,001$). Пациенты со значением суммы Глисона 2-7 имели 73% вероятность, что у них не разовьются отдаленные метастазы в течение 5 лет после БХР по сравнению с 40% у пациентов с суммой Глисона 8-10.

Z.A. Dotan. et al. [17] так же разработали номограмму для оценки выживаемости до метастазирования у больных с БХР на 4742 больных РПЖ, перенесших РПЭ в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center в период с января 1985 по март 2003 гг. Порог ПСА в определении БХР составил 0,4 нг/мл. Из 239 пациентов с БХР у 60 (25,1%) выявлены метастазы в костях при остеосцинтиграфии. При мультивариантном анализе триггер, скорость и наклон ПСА определены как предикторы метастатического поражения костей. Медиана предоперационного ПСА у пациентов с метастатическим поражением костей составила 18,4 нг/мл. Время удвоения ПСА и время от операции до развития БХ рецидива не оказались предсказателями метастатического поражения костей. По данным гистологического исследования, у пациентов с метастатическим поражением костей распространенность опухолевого процесса Т3а и Т3б встречалась в 53% и 41% случаев, поражение лимфатических узлов таза в — 13% случаев, сумма Глисона 2-6, 7 и 8-10 была констатирована в 27%, 37% и 37% случаев, соответственно.

В двух других исследованиях получен более низкий процент метастатического поражения у пациентов с БХР. Так, в своей работе M.L. Cher et al. [18] выявили отдаленные метастазы только у 4% из 93 больных с БХР, а C.J. Kane et al. [19] — в 9,5% случаев ($n=127$). В обоих исследованиях триггер ПСА, скорость и наклон ПСА также являлись предикторами метастатического поражения костей.

Выводы

Пациенты с БХР после РПЭ имеют достаточно высокие показатели пятилетней раковоспецифической выживаемости ($90,9 \pm 3,6\%$) и общей выживаемости — ($87,3 \pm 3,7\%$), соответственно.

При мультивариантном анализе риска КП у пациентов с БХР независимое прогностиче-

ское значение имела только патоморфологическая сумма Глисона.

Используя данный статистически значимый предиктор, пациенты с БХР распределены на две группы риска КП заболевания (низкий и высокий). В группу низкого риска вошли пациенты со значением суммы Глисона 2-7, группу высокого риска составили больные с суммой Глисона 8-10. Пациенты группы низкого риска имели значительно более высокую 5-летнюю выживаемость до клинического прогрессирования, чем пациенты группы высокого риска ($46,9 \pm 10,6\%$ и $14,3 \pm 9,8\%$ соответственно).

Созданная нами схема предсказания КП у пациентов с БХР после РПЭ поможет выделить пациентов высокого риска, которые могут получить выгоду от ранней адъювантной терапии.

Патоморфологическая сумма Глисона является предиктором выживаемости до КП после РПЭ. Пациентам в группе высокого риска КП (сумма Глисона 8-10) рекомендована ранняя адъювантная гормонотерапия, а в группах низкого (сумма Глисона 7 и менее) — дистанционная лучевая терапия либо наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Ouden, D. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy / D. Van den Ouden, W. Hop, F. H. Schroder // J. Urol. — 1998. — Vol. 160. — P. 1392-1397.
2. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced prostate cancer (T3a): 12 years followup / S. I. Martinez de la Riva [et al.] // Arch. Esp. Urol. — 2004. — Vol. 57. — P. 679-692.
3. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients / G. W. Hull [et al.] // J. Urol. — 2002. — Vol. 167. — P. 528-534.
4. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience / M. Han [et al.] // Urol. Clin. North. Am. — 2001. — Vol. 28. — P. 555-565.
5. Surgeon experience is strongly associated with biochemical recurrence after radical prostatectomy for all preoperative risk categories / E. A. Klein [et al.] // J. Urol. — 2008. — Vol. 179. — P. 2212-2217.
6. Risk of prostatectomy / S. J. Freedland [et al.] // JAMA. — 2005. — Vol. 294. — P. 433-439.
7. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy / C. R. Pound [et al.] // JAMA. — 1999. — Vol. 281. — P. 1591-1597.
8. Management of prostate specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus / L. Boccon-Gibod [et al.] // Int. J. Clin. Pract. — 2004. — Vol. 58.

– P. 382-390.

9. Moul, J. W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer / J. W. Moul // J. Urol. – 2000. – Vol. 163. – P. 1632-1642.

10. Long-Term Risk of Clinical Progression After Biochemical Recurrence Following Radical Prostatectomy: The Impact of Time from Surgery to Recurrence / A. S. Boorjian [et al.] // European Urology. – 2011. – Vol. 59. – P. 893-899.

11. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer / C. R. Porter [et al.] // Prostate Cancer Symposium. – 2007. – Abstr. № 131.

12. Impact of biochemical failure on long-term clinical outcome after radical prostatectomy for prostate cancer in Japan / S. Gawa [et al.] // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2004. – Vol. 7. – P. 152-157.

13. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy / S. J. Freedland [et al.] // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 433-439.

14. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy / A. V. D'Amico [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. – 2003. – Vol. 95. – P. 1376-1383.

15. Kim-Sing, C. Intervention after PSA failure: examination of intervention time and subsequent outcomes from a prospective patient database / C. Kim-Sing, T. Pickles // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2004. – Vol. 60. – P. 463-469.

16. Pinover, W. H. Validation of a treatment policy

for patients with prostate-specific antigen failure after three-dimensional conformal prostate radiation therapy / W. H. Pinover, E. M. Horwitz, A. L. Hanlon // Cancer. – 2003. – Vol. 97. – P. 1127-1133.

17. Pattern of Prostate-Specific Antigen (PSA) Failure Dictates the Probability of a Positive Bone Scan in Patients With an Increasing PSA After Radical Prostatectomy / Z. A. Dotan [et al.] // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23. – P. 1962-1968.

18. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy / M. L. Cher [et al.] // J. Urol. – 1998. – Vol. 160. – P. 1387-1391.

19. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy / C. J. Kane [et al.] // Urology. – 2003. – Vol. 61. – P. 607-611.

Адрес для корреспонденции

223040, Республика Беларусь,
Минская обл., Минский район,
Пос. Лесное-2,
РНПЦ онкологии и медицинской
радиологии им. Н.Н.Александрова,отдел
онкоурологической патологии,
тел.: +375 44 768-78-79,
e-mail: onko555@mail.ru,
Халилов Э.Ш.

Поступила 17.08.2011 г.