

Факторы прогноза системного прогрессирования рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии

П.Д. Демешко, С.А. Красный

Республиканский НПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Контакты: Павел Дмитриевич Демешко pdemeshko@list.ru

Изучалось влияние различных прогностических факторов на вероятность выявления изолированного местного рецидива или системного прогрессирования рака предстательной железы у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии. В мультивариантном анализе наличие инвазии семенных пузырьков по данным послеоперационного морфологического исследования, уровень простатспецифического антигена (ПСА) на момент проведения обследования > 2 нг/мл, скорость прироста ПСА $> 0,1$ нг/мл в месяц и время его удвоения ≤ 6 мес являются независимыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью наличия системного распространения заболевания у пациентов с бессимптомным повышением ПСА после радикальной простатэктомии ($p < 0,05$). Частота выявления системного распространения процесса при наличии двух и более неблагоприятных факторов составила 88,9 %, при наличии не более одного фактора — 6,3 % ($p < 0,001$).

Ключевые слова: рак предстательной железы, биохимический рецидив, радикальная простатэктомия

Prognostic factors of prostate cancer systemic progression in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy

P.D. Demeshko, S.A. Krasny

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

The impact of different prognostics factors on the probability of development local and systemic relaps in patient with biochemical recurrence following prostatectomy was studied. By multivariable analysis, predictors of systemic progression were seminal vesicle invasion ($pT3b$) ($p = 0,005$), trigger prostate-specific antigen level greater than 2 ng/mL ($p = 0,03$), prostate-specific antigen doubling time of 6 months or less ($p = 0,002$) and prostate-specific antigen velocity greater than 0,1 ng/mL per month ($p < 0,0001$). The rate of systemic progression in patient with not greater than one unfavorable predictor was 6,3 %, with two or greater predictors — 88,9 % ($p < 0,001$).

Key words: prostate cancer, biochemical recurrence, radical prostatectomy

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 высокоэффективен и позволяет достичь долгосрочной выживаемости пациентов [3], у 15–40 % из них в течение 5 лет после хирургического лечения развивается рецидив заболевания [4, 5], обычно проявляющийся бессимптомным повышением уровня простатспецифического антигена (ПСА), — биохимический рецидив (БР) РПЖ. В указанной ситуации чрезвычайно важно разграничение локального рецидива в ложе предстательной железы (ПЖ) и системного прогрессирования заболевания (в первую очередь метастатического поражения костных структур и лимфатических узлов — ЛУ) ввиду различной тактики лечения [6]. В случае изолированного местного рецидива методом выбора является лучевая терапия (ЛТ) на зону ложа ПЖ. При метастатическом процессе необходима системная терапия. Однако на сегодняшний день нет уни-

версального метода для установления причины повышения уровня ПСА после РПЭ, а исследования, посвященные данному вопросу, немногочисленны.

Цель исследования — оценка влияния различных прогностических факторов на вероятность выявления изолированного местного рецидива и системного прогрессирования РПЖ у пациентов с БР после РПЭ.

Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 144 пациента, которые в период с декабря 2008 по декабрь 2011 г. обследовались в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова по поводу БР после РПЭ и соответствовали следующим критериям: 1) повышение уровня ПСА $\geq 0,2$ нг/мл; 2) отсутствие гормонального лечения и ЛТ после РПЭ до проведения обследования.

Для установления причины повышения уровня ПСА пациентам выполнялся комплекс обследований, включавший пальцевое ректальное исследование (ПРИ), трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) и биопсию зоны везикоуретрального анастомоза (ВУА), магнитно-резонансную томографию

(МРТ) с динамическим контрастным усилением, компьютерную томографию (КТ), остеосцинтиграфию (ОС) с технецием-99m, рентгенографию органов грудной клетки и ультразвуковое исследование органов брюшной полости.

В случае подозрения на местный рецидив по данным ПРИ, ТРУЗИ, МРТ, КТ и/или положительных результатах биопсии зоны ВУА и отсутствии клинически определяемых метастазов пациентам проводилась дистанционная ЛТ на ложе удаленной ПЖ в суммарной очаговой дозе 66 Гр с последующим динамическим наблюдением. Наличие изолированного местного рецидива констатировали при снижении уровня ПСА после ЛТ в динамике, зафиксированное не ранее чем через 3 мес после окончания ЛТ и отсутствии биохимического или клинического прогрессирования в течение года после ЛТ. В случае отсутствия эффекта от ЛТ или прогрессировании злокачественного процесса в течение года у пациента констатировали системное распространение заболевания даже в случае гистологически верифицированного местного рецидива.

При выявлении системного распространения РПЖ (метастатического поражения костей скелета и/или ЛУ) методами ОС, КТ и/или МРТ за пациентами осуществлялось динамическое наблюдение в течение года с проведением повторных рентгенологических исследований. Наличие метастатического поражения подтверждали при выявлении прогрессирования процесса в динамике или регрессии метастатических очагов на фоне гормональной терапии (ГТ). В случае одновременного наличия местного рецидива и метастазов случай расценивался как системное прогрессирование РПЖ.

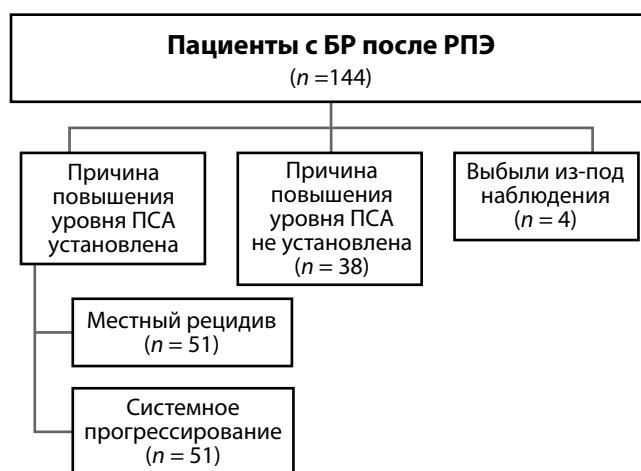
Таким образом, согласно приведенным выше критериям изолированный местный рецидив был выявлен у 87 больных (в том числе верифицированный гистологически методом биопсии из зоны ВУА в 45 случаях). Из их числа ЛТ была проведена 76 мужчинам, после чего регрессия уровня ПСА и отсутствие его роста в динамике наблюдались у 51 больного, у которых был констатирован изолированный местный рецидив. У 17 мужчин после ЛТ в процессе динамического наблюдения было выявлено только биохимическое прогрессирование, а в 4 случаях — биохимическое и клиническое прогрессирование процесса (метастазы в костях скелета). Четверо пациентов после ЛТ были из-под наблюдения и были исключены из статистического анализа. В 11 случаях была назначена ГТ, у 4 из них в дальнейшем в течение периода наблюдения были выявлены метастазы, у остальных 7 больных причина повышения уровня ПСА не была установлена и их данные из анализа были исключены.

У 42 пациентов по результатам проведенных обследований были выявлены метастазы (в тазовых ЛУ

и/или костях скелета), у 26 из них интраскопические находки были подтверждены в ходе дальнейшего динамического наблюдения, у 16 мужчин на фоне ГТ динамика процесса за период наблюдения отсутствовала (исключены из анализа).

У 15 пациентов проведение комплексного обследования и наблюдения не позволило установить причину повышения уровня ПСА после РПЭ, а ЛТ на зону ВУА не проводилась, и их данные в статистический анализ не были включены.

Таким образом, в окончательный статистический анализ вошли сведения о 102 пациентах, у 51 из которых было констатировано системное прогрессирование заболевания (метастазы в костях скелета и/или ЛУ независимо от состояния ложа удаленной ПЖ) (см. рисунок).



Общая схема исследования

Медиана возраста больных составила 64 года (48–78 лет), медиана значений уровня ПСА на момент проведения обследования — 2,1 (0,5–400,0) нг/мл. По результатам ПРИ патологические находки в зоне анастомоза (уплотнение или узловое образование) обнаружены у 33 (32,4 %) больных, у 69 (67,6 %) пациентов клинических данных в пользу местного рецидива не было выявлено.

На основе данных об уровне ПСА в первом патологическом анализе после РПЭ был вычислен временной интервал между РПЭ и выявлением БР (РПЭ–БР, мес). На основании данных 2 смежных анализов, взятых с интервалом не менее 1 мес, рассчитана скорость прироста ПСА (СП-ПСА, нг/мл в месяц). 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).

Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Общая характеристика больных

Показатель	Значение
Число больных	102
Патологическая стадия после РПЭ, абс. (%):	
pT2:	53 (52,0 %)
pT2a	9
pT2b	5
pT2c	39
pT3–4:	49 (48,0 %)
pT3a	19
pT3b	30
pN1	4
Медиана возраста (разброс значений), лет	64 (48–78)
Сумма баллов по шкале Глисона после РПЭ, абс. (%):	
≤ 6	45 (44,1)
≥ 7	57 (55,9)
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл, абс. (%):	
≤ 20	67 (65,7)
> 20	35 (36,3)
Медиана ПСА (разброс значений) на момент обследования по поводу БР (нг/мл)	2,1 (0,5–400,0)
Медиана времени РПЭ–БР (разброс значений), мес	10,5 (1,8–114,0)
Медиана ВУ-ПСА (разброс значений), мес	6,0 (0,4–54,8)
Медиана (разброс значений) СП-ПСА, нг/мл/мес	0,1 (0,01–8,7)
Результат ПРИ, абс. (%):	
отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза	69 (67,6)
наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области анастомоза	33 (32,4)

Для определения предсказательной значимости различных факторов относительно причины повышения ПСА после РПЭ (изолированный местный рецидив или метастатическое поражение) выполнен моновариантный регрессионный логистический анализ, вычислены отношения шансов (ОШ), их 95 % доверительные интервалы (ДИ) и статистическая значимость. Значения уровня ПСА на момент выявления БР, скорости его прироста и времени удвоения были дихотомизированы их медианой следующим образом: уровень ПСА ≤ 2,0 и > 2,0 нг/мл; ВУ-ПСА ≤ 6,0 и > 6,0 мес; СП-ПСА ≤ 0,1 и > 0,1 нг/мл в месяц. Показатели с уровнем статистической значимости $p < 0,1$ включены в мультивариантный анализ (метод одновременно включения всех регрессоров в модель).

Вычислены относительные частоты выявления местного рецидива и системного прогрессирования в зависимости от прогностических факторов. Сравнение относительных частот проводилось при помощи χ^2 -теста Пирсона. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Анализ результатов исследования выполнен с использованием программного пакета SPSS 17.0.

Результаты

В табл. 2 представлены результаты моновариантного анализа между переменными.

Таблица 2. Моновариантный анализ

Переменная	Результаты регрессии		
	ОШ	95 % ДИ	p
Возраст, лет	1,045	0,991–1,103	0,1
pT2–Т3а против pT3b	4,078	1,599–10,4	0,003
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 6 против 7–10	2,062	0,931–4,568	0,07
Результат ПРИ: отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза	1	—	—
наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области анастомоза	0,768	0,332–1,756	0,8
Уровень ПСА до операции, нг/мл	1,002	0,993–1,011	0,7
Время РПЭ–БР, мес	0,994	0,978–1,019	0,5
СП-ПСА, нг/мл/мес: ≤ 0,1 против > 0,1	69,000	19,625–242,271	< 0,0001
Уровень ПСА на момент проведения обследования, нг/мл: ≤ 2,0 против > 2,0	7,8	3,222–18,880	< 0,0001
ВУ-ПСА, мес: ≤ 6,0 против > 6,0	33,786	11,269–101,295	< 0,0001

Согласно результатам моновариантного анализа СП-ПСА, уровень ПСА на момент проведения обследования и ВУ-ПСА явились прогностическими факторами наличия системного прогрессирования РПЖ после РПЭ ($p < 0,05$). Степень злокачественности опухоли по индексу Глисона продемонстрировала пограничный уровень статистической значимости ($p = 0,07$). Данные о частоте выявления системного распространения РПЖ в зависимости от выявленных факторов прогноза представлены в табл. 3.

Таблица 3. Частота выявления системного распространения РПЖ в зависимости от факторов прогноза

Признак	Частота выявления системного распространения РПЖ		p
	n / общее число больных	%	
Уровень ПСА на момент проведения ОС: ≤ 2 нг/мл > 2 нг/мл	12/48 39/54	25,0 72,2	< 0,001
Скорость прироста ПСА: ≤ 0,1 нг/мл/мес > 0,1 нг/мл/мес	6/52 45/50	11,5 90,0	< 0,001
Время удвоения ПСА: ≤ 6 мес > 6 мес	8/52 43/50	15,4 86,0	< 0,001
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 6 7–10	18/45 33/57	40,0 57,9	0,07
Данные послеоперационного гистологического исследования: pT2–3a pT3b	29/72 22/30	40,3 73,3	0,002
Всего	51/102	50,0	—

Согласно полученным данным частота системного распространения РПЖ статистически значимо коррелировала с уровнем ПСА, его кинетикой и данными послеоперационного гистологического исследования (pT3b).

На основе показателей, ОШ которых были статистически значимыми в моновариантном анализе ($p < 0,1$), проведен мультивариантный анализ с одновременным включением всех регрессоров в модель (табл. 4).

Таблица 4. Данные мультивариантного анализа

Переменная	ОШ	95 % ДИ	p
pT2–T3a против pT3b	167,678	4,870–210,876	0,005
Индекс Глисона после РПЭ: ≤ 6 против 7–10	2,003	0,331–12,103	0,5
СП-ПСА (нг/мл/мес): ≤ 0,1 против > 0,1	172,097	11,003–269,180	< 0,0001
Уровень ПСА на момент проведения обследования, нг/мл: ≤ 2,0 против > 2,0	8,218	1,228–54,983	0,03
ВУ-ПСА, мес: > 6,0 против ≤ 6,0	52,183	4,107–663,001	0,002

Уровень ПСА на момент проведения обследования, ВУ–ПСА и СП–ПСА, а также наличие инвазии опухоли в семенные пузырьки в мультивариантной модели явились независимыми прогностическими факторами наличия системного прогрессирования РПЖ (метастатического поражения костей скелета и/или ЛУ).

Для определения условий, при которых частота выявления системного прогрессирования будет минимальной, проведен анализ данного показателя в зависимости от сочетания независимых предикторов. С этой целью прогностические факторы были стратифицированы по баллам (табл. 5 и 6).

Таблица 5. Стратификация независимых предикторов по баллам

Показатель	Количество баллов
ПСА на момент проведения ОС, нг/мл: ≤ 2 > 2	0 1
Время удвоения ПСА, мес: > 6 ≤ 6	0 1
Скорость прироста ПСА, нг/мл/мес ≤ 0,1 > 0,1	0 1
Отсутствие инвазии семенных пузырьков (pT2–3a) Инвазия семенных пузырьков (pT3b)	0 1

Таблица 6. Частота системного прогрессирования РПЖ в зависимости от сочетания независимых предикторов (количества баллов)

Сочетание независимых предикторов, балл	Частота системного прогрессирования	% (95 % ДИ)	p
0	0/22	0,0 (0–17,6)	< 0,001
1	3/26	11,5 (3,2–29,8)	
2	13/19	68,4 (45,8–84,8)	
3	20/20	100,0 (81,0–100)	
4	20/20	100,0 (81,0–100)	

Как следует из табл. 6, частота выявления системного прогрессирования статистически значимо коррелировала с количеством факторов прогноза. Учитывая полученные результаты, были сформированы 2 группы риска наличия метастатического процесса у пациентов с БР после РПЭ:

1) низкий риск: не более одного неблагоприятного фактора прогноза;

2) высокий риск: 2 и более неблагоприятных фактора прогноза.

Данные о частоте выявления изолированного местного рецидива и метастатического поражения в группах риска представлены в табл. 7.

Таблица 7. Частота выявления изолированного местного рецидива и системного прогрессирования процесса в зависимости от групп риска

Группа риска	Причина ПСА-рецидива после РПЭ		p
	Местный рецидив, % (95 % ДИ)	Системное прогрессирование, % (95 % ДИ)	
Низкий риск	93,8 (82,5–98,5) (45/48)	6,3 (1,5–17,5) (3/48)	< 0,001
Высокий риск	11,1 (4,8–22,6) (6/54)	88,9 (77,5–95,2) (48/54)	

Таким образом, частота выявления изолированного местного рецидива и системного распространения РПЖ после РПЭ статистически достоверно коррелировала с группами риска ($p < 0,001$).

Обсуждение

Наиболее эффективным методом лечения РПЖ является РПЭ, которая предполагает удаление ПЖ, семенных пузырьков и тазовых ЛУ. После данного вида лечения уровень ПСА в течение нескольких недель снижается до надпорогового ($< 0,1$ нг/мл) и при отсутствии прогрессирования процесса остается в пределах указанного значения [7, 8]. Повышение уровня ПСА $> 0,2$ нг/мл, зафиксированное в двух последовательных анализах, свидетельствует о БР заболевания [9]. Несмотря на достигнутый в последние годы прогресс в раннем выявлении РПЖ и техническом совершенствовании радикального хирургического лечения, развитие БР заболевания после РПЭ остается актуальной проблемой. Это связано со сложностью выявления источника ПСА, повышение уровня которого может отражать развитие рецидива опухоли в ложе ПЖ или наличие occultных метастазов, не выявляемых интраскопическими методами. Согласно данным Ch.R. Pound и соавт. у 65 % мужчин только с рецидивом ПСА без клинически определяемого источника его повышения или с изолированным локальным рецидивным процессом при отсутствии лечения развиваются отдаленные метастазы [4]. Авторами также было показано, что время, прошедшее между РПЭ и развитием БР, время удвоения ПСА и индекс Глисона являлись факторами, способными прогнозировать вероятность и срок развития отдаленных метастазов при отсутствии ЛТ или ГТ.

В случае изолированного местного рецидива ЛТ (спасительная лучевая терапия) является потенциально излечивающим методом. Однако согласно данным A.J. Stephenson и соавт. [10], если проводить ЛТ каж-

дому пациенту с БР, только примерно у половины из них будет получен положительный клинический эффект. По данным авторов, спасительная ЛТ в общей когорте больных была ассоциирована с вероятностью 4-летней безрецидивной выживаемости, равной 45 %.

Существующие в настоящее время методы медицинской визуализации обладают недостаточной диагностической информативностью в выявлении метастатического процесса у пациентов с низким уровнем ПСА. Так, в исследовании K.S. Warren и соавт. было показано, что частота выявления метастазов в костях скелета методом ОС с технецием у пациентов с уровнем ПСА менее 5 нг/мл составила всего 1,6 % [11]. В связи с этим актуальным становится вопрос о разработке прогностических моделей для определения причины повышения ПСА и последующей выработки индивидуализированной тактики лечения.

Следует отметить, что большинство существующих на сегодняшний день исследований в данной области основываются на оценке выживаемости пациентов после спасительной ЛТ в зависимости от различных факторов прогноза, носят ретроспективный характер и существенно отличаются между собой по критериям включения пациентов в анализ и методологии оценки результатов.

К таким исследованиям относится работа A.J. Stephenson и соавт., посвященная изучению результатов спасительной ЛТ у пациентов с БР без клинически определяемых отдаленных метастазов. Согласно полученным авторами данным в мультивариантной модели уровень ПСА до ЛТ, время его удвоения, индекс Глисона после операции, наличие метастазов в ЛУ, положительные хирургические края и ГТ до либо во время ЛТ явились факторами, способными прогнозировать вероятность 6-летней безрецидивной выживаемости после ЛТ [12].

Еще одним исследованием по изучению факторов, предсказывающих вероятность развития клинического прогрессирования после ЛТ, явилась работа B.J. Trock и соавт. На ретроспективном материале было показано, что наиболее значимыми предикторами, влияющими на раковоспецифическую выживаемость пациентов, явились время удвоения ПСА (< 6 мес) и уровень ПСА на момент начала лечения (> 2 нг/мл) [13].

По данным A.K. Lee и соавт., высокий риск наличия метастатического поражения и, как следствие, низкая эффективность локального лечения был ассоциирован со временем удвоения ПСА менее 3 мес, скоростью его прироста > 2 нг/мл в год и развитием БР менее чем через 3 года после РПЭ [14]. S.G. Freedland и соавт., в свою очередь, показали, что факторами, свидетельствующими в пользу системного прогрессирования РПЖ, являются ВУ-ПСА ≥ 3 мес, время до развития рецидива < 3 лет и индекс Глисона после РПЭ ≥ 7 [15].

В нашем исследовании уровень ПСА (> 2 нг/мл), скорость прироста ($> 0,1$ нг/мл в месяц) и время его удвоения (≤ 6 мес) также явились независимыми факторами прогноза. Частота выявления системного прогрессирования у пациентов в зависимости от указанных признаков составила соответственно 72,2; 90,0 и 86,0 % ($p < 0,05$). Кроме этого, наличие инвазии опухоли в семенные пузырьки по данным мультивариантного анализа также было ассоциировано с высоким риском метастатического процесса (ОШ 167, 678, $p = 0,005$).

Следует отметить, что мы не включали в исследование данные пациентов, ранее получавших ГТ. Кроме того, в изучаемой когорте больных было всего 4 (3,9 %) случая наличия метастазов в тазовых ЛУ по данным послеоперационного гистологического исследования и этот признак отдельно не анализировался ввиду низкой его частоты. Это связано с тем, что подавляющее большинство пациентов с «положительными» ЛУ получали после РПЭ адьювантное лечение и не соответствовали критериям включения.

Существенным отличием нашего исследования от приведенных выше работ является также методология оценки его результатов. В частности, мы использовали регрессионный логистический анализ, в качестве бинарного фактора выступал факт наличия у пациента системного распространения процесса (в первую очередь, метастазов в костях скелета и ЛУ), а не только развитие прогрессирования после спасительной ЛТ. Такой подход позволил распределить пациентов на 2 группы риска (низкого и высокого) наличия систем-

ного распространения заболевания со статистически достоверным различием в его частоте в зависимости от количества факторов неблагоприятного прогноза. Данный подход может найти применение при определении объема обследования и выработки тактики лечения больных с бессимптомным повышением уровня ПСА после РПЭ, что, однако, требует валидации в проспективном исследовании.

Выводы

- Наличие инвазии семенных пузырьков по данным послеоперационного морфологического исследования, уровень ПСА на момент проведения обследования > 2 нг/мл, скорость прироста ПСА $> 0,1$ нг/мл в месяц и время его удвоения ≤ 6 мес являются независимыми факторами, ассоциированными с высокой вероятностью наличия системного распространения заболевания у пациентов с бессимптомным повышением ПСА после РПЭ по поводу РПЖ.

- На основании количества выявленных прогностических факторов возможно проведение стратификации пациентов на группы низкого (не более одного неблагоприятного фактора) и высокого (2 и более неблагоприятных фактора) риска наличия системного прогрессирования РПЖ. Частота выявления метастатического распространения процесса в указанных группах составила 6,3 и 88,9 % соответственно ($p < 0,001$).

- Для валидации полученных результатов в клинике необходимо проведение проспективного исследования на экзаменационной выборке.

Л И Т Е Р А Т У Р А

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):843–48.
2. Bill-Axelson 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-Axelson 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):1591–97.
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):572–78.
6. Carey B.M. Imaging for prostate cancer. *Clin Oncol* 2005;17:553–59.
7. Laufer M., Pound C.R., Carducci M.A. et al. Management of patients with rising prostate-specific antigen after radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:309–15.
8. Partin A.W., Oesterling J.E. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994;152:1358–68.
9. Aus G., Heidenreich A., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol* 2005;48:546–551.
10. 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.
11. Warren K.S., Chodak G.W., See W.A. et al. Are bone scans necessary in men with low prostate specific antigen levels following localized therapy? *J Urol* 2006;176 (1):70–4.
12. Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W. et al. Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25(15):2035–41.
13. 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):2760–69.
14. Lee A.K., D'Amico A.V. Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. *J Clin Oncol* 2005;23 (32):8192–97.
15. 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;294:433–39.