

Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

С.И. Ткачев, П.В. Булычкин, В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко, В.О. Панов, Ф.А. Коссов, Г.И. Ахвердиева

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Петр Владиславович Булычкин per_tmta@mail.ru

Цель исследования – оценить эффективность спасительной лучевой терапии у больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. С марта 2009 г. по январь 2015 г. 92 больным раком предстательной железы с маркерными рецидивами после радикальной простатэктомии была выполнена спасительная лучевая терапия в режиме как классического, так и гиподифракционирования дозы радиации.

Результаты и заключение. Медиана времени наблюдения составила 40 мес (12–78 мес). Общая выживаемость – 100 %. Локальный контроль – 100 %. Показатели 1, 2 и 3-летней выживаемости без признаков болезни во всей группе больных составили 96, 91 и 86 %, в группе гиподифракционирования – 98, 95 и 89 %, в группе классического фракционирования дозы – 95, 87 и 84 % соответственно. Нами установлено, что период удвоения уровня простатического специфического антигена ≤ 6 мес ($p = 0,035$) после хирургического лечения и уровень простатического специфического антигена $>0,5$ нг/мл ($p = 0,037$) на момент начала спасительной лучевой терапии достоверно ассоциированы с худшим прогнозом эффективности лечения. Не получено различий в поздней токсичности между 2 группами больных.

Ключевые слова: спасительная лучевая терапия, предстательная железа, маркерный рецидив, радикальная простатэктомия

Для цитирования: Ткачев С.И., Булычкин П.В., Матвеев В.Б. и др. Спасительная лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2018;14(1):100–6.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-1-100-106

Salvage radiotherapy of prostate cancer recurrences after radical prostatectomy

S.I. Tkachev, P.V. Bulychkin, V.B. Matveev, A.V. Nazarenko, V.O. Panov, F.A. Kossov, G.I. Akhverdiev

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Objective: to evaluate the effectiveness of salvage radiotherapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

Materials and methods. In the period from March 2009 to January 2015, 92 patients with prostate cancer and biochemical recurrences after radical prostatectomy underwent salvage radiotherapy with classic fractionation and hypofractionation of the radiation dose.

Results and conclusion. Median follow-up duration was 40 months (12–78 months). Overall survival was 100 %. Local control was 100 %. One (1), 2, and 3-year disease-free survival in the whole patient group was 96, 91, and 86 %; in the hypofractionation group it was 98, 95, and 89 %; in the classical fractionation group it was 95, 87, and 84 %, respectively. We have determined that the period of doubling of prostate-specific antigen level of ≤ 6 months ($p = 0.035$) after surgical treatment and prostate-specific antigen level >0.5 ng/ml ($p = 0.037$) at the time of salvage radiotherapy are significantly associated with worse prognosis for treatment effectiveness. There weren't any differences in late toxicity between the 2 patient groups.

Key words: salvage radiotherapy, prostate, biochemical recurrence, radical prostatectomy

For citation: Tkachev S.I., Bulychkin P.V., Matveev V.B. et al. Salvage radiotherapy of prostate cancer recurrences after radical prostatectomy. Onkourologiya = Cancer Urology 2018;14(1):100–6.

Введение

В 2015 г. в России рак предстательной железы (РПЖ) впервые был диагностирован у 38812 мужчин. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями

мужского населения РПЖ занимает 2-е место (14,4 %) после опухолей трахеи, бронхов, легкого (17,8 %) [1].

Одним из основных методов радикального лечения больных локализованной и местно-распростра-

ненной формами РПЖ, наряду с лучевой терапией (ЛТ), является радикальная простатэктомия (РПЭ). Однако в силу ряда факторов после хирургического лечения достаточно часто возникают рецидивы в зоне ложа удаленной предстательной железы или в регионарных лимфатических узлах. В частности, у больных со стадиями pT1–2 риск развития рецидивов составляет 25–35 %, со стадией pT3 – 33,5–66,0 % [2].

В настоящее время к наиболее часто используемым методам лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ относятся: ЛТ, гормональная терапия (ГТ) и их комбинация, также применяется выжидательная тактика – динамическое наблюдение. В зарубежной литературе для ЛТ данной группы больных используют термин «salvage radiation therapy» – спасительная ЛТ (СЛТ). Первые сообщения о применении СЛТ у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ появились в конце 80-х – начале 90-х годов XX века. Показатели 2- и 3-летней выживаемости без прогрессирования заболевания в этот период составили 58 и 48 % [3].

На сегодняшний день научные исследования, оценивающие эффективность СЛТ, стандартом облучаемого объема при которой является ложе удаленной предстательной железы, указывают на то, что показатели 2-летней выживаемости без признаков болезни составляют 61–78 % [4], а 6-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания – 18–48 % [5].

Цель исследования – оценить эффективность СЛТ у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ.

Материалы и методы

В работе использован клинический материал радиологического и урологического отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Оценивали следующие клинические, диагностические, морфологические и лабораторные данные больных: возраст, общее состояние, морфологическая характеристика опухоли (степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, наличие сосудистой, лимфатической и перинеуральной инвазии в опухоли), степень местного и регионарного распространения опухолевого процесса до проведения РПЭ, сроки возникновения рецидива после РПЭ, скорость удвоения значения простатического специфического антигена (ПСА) после РПЭ, уровень ПСА на момент начала СЛТ или гормонотерапевтического лечения, наличие только маркерного рецидива или локализация рецидивной опухоли, частота использования ЛТ или комбинированного гормонотерапевтического лечения и используемые гормональные препараты.

Прогрессивный рост (в 3 последовательных измерениях), приводящий к повышению уровня ПСА более чем на 0,2 нг/мл после РПЭ, классифицировался как маркерный рецидив РПЖ. Установление маркер-

ного (биохимического) или клинического рецидива (выявление опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлах) при отсутствии отдаленных метастазов являлось поводом включения пациентов в исследование.

Всем 92 больным, поступившим в радиологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с марта 2009 г. по январь 2015 г. с маркерными или локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без отдаленных метастазов, была проведена СЛТ в режиме как классического, так и гипофракционирования дозы радиации.

При классическом режиме фракционирования дозы в объем облучения на 1-м этапе включали зону регионарного лимфогенного метастазирования, ложе удаленной предстательной железы, а при выявлении – и зону локорегионарного рецидива. При этом разовая очаговая доза (РОД) составляла 2 Гр, ЛТ выполняли ежедневно, 5 раз в неделю. После подведения суммарной очаговой дозы (СОД) 44 Гр производилась редукция объема лучевого воздействия и ЛТ была ограничена только ложем удаленной предстательной железы. После достижения СОД 66 Гр радиотерапию при маркерном рецидиве прекращали, а при выявленной рецидивной опухоли в ложе удаленной предстательной железы или в регионарных лимфатических узлах продолжали только на этот объем до СОД 72 Гр. При методике гипофракционирования дозы радиации у больных как с маркерными рецидивами, так и с выявленными локализованными рецидивами РПЖ после РПЭ выполнялось одновременное воздействие различной величины РОД на разные объемы облучения на протяжении всего курса ЛТ. Так, на зону регионарного метастазирования величина РОД составляла 1,8 Гр, СОД – 46,8 Гр (44 и Гр). На ложе удаленной предстательной железы подводилась РОД 2,35 Гр, СОД 61,1 Гр (66 и Гр). Наиболее высокая доза была на область выявленного рецидива – РОД 2,5 Гр, СОД 65 Гр (72 и Гр).

Как отмечено ранее, у части больных с помощью объективных методов исследования, включающих радиоизотопное исследование костей, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшинного пространства, мультипараметрическую магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастным усилением и позитронно-эмиссионную томографию, была идентифицирована рецидивная опухоль как в ложе удаленной предстательной железы – 57 (95 %), так и в регионарных лимфатических узлах – 3 (5 %). При сравнении данных морфологической характеристики опухоли и клинического течения заболевания у больных в группах выявленного локализованного и маркерного рецидива после РПЭ достоверных различий не получено.

Таблица 1. Трехлетняя выживаемость без признаков болезни

Table 1. Three-year disease-free survival

Длительность наблюдения, лет Follow-up duration, years	Без признаков болезни Disease-free		Всего Total	
	n	%	n	%
≥1	88	96	92	100
≥2	72	91	79	100
≥3	49	86	57	100

В нашем исследовании 48 (52 %) больным СЛТ проводилась в комбинации с ГТ. Чаще всего при ГТ применяли только аналоги лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (золадекс 3,6 мг 1 раз каждые 28 дней) – у 38 (79 %) больных, максимальную андрогенную блокаду (сочетание лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона и антиандрогенов) – у 10 (21 %) пациентов. Тактику назначения ГТ выработывали совместно лучевые терапевты и онкоурологи с учетом особенностей клинического течения заболевания и патоморфологических характеристик опухоли у каждого больного в отдельности. Как правило, комбинированное гормонолучевое лечение проводили при наличии следующих отрицательных прогностических факторов: уровень ПСА >1 нг/мл к моменту начала СЛТ ($p = 0,006$), рецидивная опухоль размером >5 мм, сумма баллов по шкале Глисона 7 и более. Кроме этого, части больным ГТ ранее была назначена по месту жительства при прогрессивном увеличении уровня ПСА или при выявлении высокого риска развития рецидива после РПЭ.

При оценке токсичности СЛТ и гормонолучевого лечения мы использовали признанные международные классификации, по которым все лучевые повреждения подразделяют на ранние и поздние. Ранние лучевые повреждения возникают во время проведения курса ЛТ и могут продолжаться в течение ближайших 3 мес. К поздним относятся лучевые повреждения, которые продолжаются >3 мес или появляются через 3 мес и более после окончания курса ЛТ. Степень постлучевых повреждений мы оценивали по наиболее часто используемой 5-балльной шкале EORTC/RTOG [6].

Формирование базы данных и статистический анализ результатов осуществляли с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и современной статистической программы IBM SPSS Statistics 22.

Результаты

Медиана периода наблюдения за больными составила 40 мес (12–78 мес). Все 92 больных в течение срока наблюдения живы и находятся без признаков локорегионарного прогрессирования заболевания. Таким

образом, показатели общей выживаемости и локального контроля составили 100 %.

Отдаленные метастазы за время наблюдения выявлены у 8 (14 %) больных: у 6 (11 %) – в кости, у 2 (3 %) – в отдаленные парааортальные лимфатические узлы.

Показатели 3-летней выживаемости без признаков заболевания всех 92 больных после ЛТ и комбинированного гормонолучевого метода лечения, в облучаемый объем которых входили зона регионарного метастазирования и ложе удаленной предстательной железы, а у части пациентов с обнаруженными локорегионарными рецидивами – и область выявленного локорегионарного рецидива, представлены в табл. 1.

Отдельно оценивали эффективность ЛТ и гормонолучевого лечения пациентов с маркерными и выявленными локорегионарными рецидивами. Показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни у больных с маркерными рецидивами РПЖ оказался выше, чем у пациентов с клиническим рецидивом, но без статистической достоверности различий ($p > 0,05$) (рис. 1).

Также оценивали скорость удвоения уровня ПСА после РПЭ и ее влияние на результаты ЛТ или гормонолучевого лечения этой категории больных.

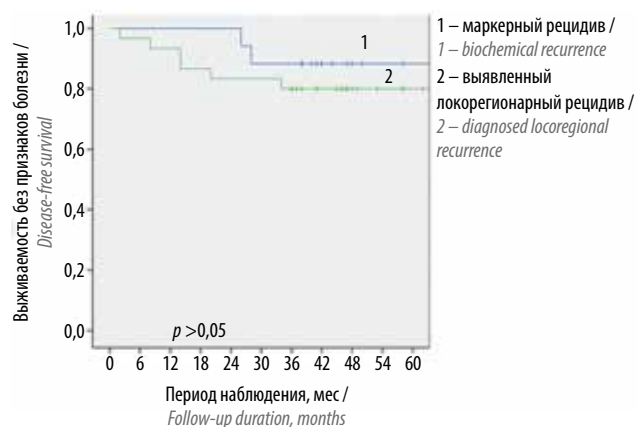


Рис. 1. Выживаемость без признаков болезни среди пациентов с выявленными локорегионарными и маркерными рецидивами
Fig. 1. Disease-free survival in patients with diagnosed locoregional and biochemical recurrences

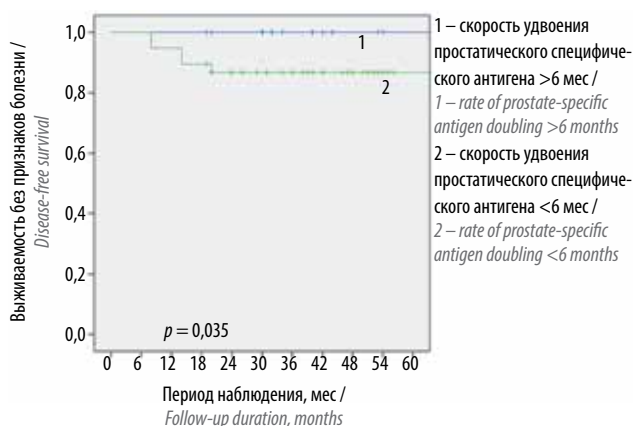


Рис. 2. Выживаемость без признаков болезни в зависимости от скорости удвоения простатического специфического антигена

Fig. 2. Disease-free survival depending on the rate of prostate-specific antigen doubling

При скорости удвоения величины ПСА <6 мес показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни был достоверно ниже, чем при скорости удвоения величины ПСА >6 мес (73 и 100 % соответственно; $p = 0,035$) (рис. 2).

Отдельно оценивали эффективность СЛТ и гормонолучевого лечения. Показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни у пациентов, получавших комбинированное гормонолучевое лечение и самостоятельную СЛТ, достоверно не различался ($p = 0,8$) (рис. 3). Заметим, что больные, которым было выполнено комбинированное лечение, имели менее благоприятный прогноз. Комбинацию ГТ и СЛТ со статистической достоверностью ($p = 0,006$) чаще проводили пациентам с уровнем ПСА >1 нг/мл по сравнению с выполнением только СЛТ. Полученные результаты носят ретроспективный характер и не могут служить поводом к безоговорочному назначению ГТ у больных с неблагоприятными прогностическими факторами. Данную гипотезу следует подтвердить в проспективном рандомизированном исследовании.

Анализ эффективности ЛТ и гормонолучевого лечения и вероятности прогрессирования заболевания в зависимости от уровня ПСА на момент начала лечения

Таблица 2. Трехлетняя выживаемость без признаков болезни в зависимости от уровня простатического специфического антигена на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения

Table 2. Three-year disease-free survival depending on the level of prostate-specific antigen at the beginning of radiotherapy and combined radiotherapy and hormone therapy

Уровень простатического специфического антигена на момент начала лечения, нг/мл Prostate-specific antigen level at the beginning of treatment, ng/ml	Без признаков болезни Disease-free		Всего Total	
	n	%	n	%
0,2–0,5	18	95	19	100
≥0,51	31	82	38	100

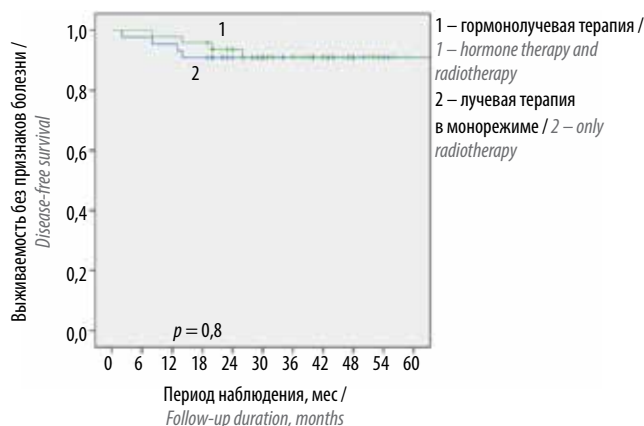


Рис. 3. Выживаемость без признаков болезни после лучевой терапии и комбинации лучевой и гормональной терапии

Fig. 3. Disease-free survival after radiotherapy and combined radiotherapy and hormone therapy

со статистической достоверностью ($p = 0,037$) показал, что 3-летняя выживаемость без признаков болезни оказалась выше у больных, получавших ЛТ или гормонолучевое лечение при уровне ПСА ≤0,5 нг/мл, чем при увеличении уровня ПСА ≥0,51 нг/мл (95 и 82 % соответственно) (табл. 2).

Ранняя и поздняя токсичность СЛТ. Ранние лучевые повреждения со стороны органов пищеварительной системы в общей группе больных на момент окончания лечения отмечались в 87 (95 %) случаях (табл. 3), со стороны органов мочевыделительной системы – в 88 (96 %) (табл. 4).

Однако через 1 мес после окончания ЛТ у большинства больных симптомы ранней токсичности со стороны органов пищеварительной и мочевыделительной систем полностью регрессировали, а через 3 мес и более полностью нивелировались. Проведение СЛТ у 43 (47 %) больных, у которых на момент начала ЛТ отмечалось наличие стрессового недержания мочи после хирургического лечения, не повлияло на состояние детрузора, и через 3 мес функциональное состояние вернулось к прежнему уровню, включая 4 (4 %) пациентов с полным недержанием мочи (использование 5–7 гигиенических прокладок в сутки).

Таблица 3. Ранняя токсичность со стороны органов пищеварительной системы после окончания лучевого лечения (n = 92)

Table 3. Early toxicity of the digestive system after radiotherapy (n = 92)

Степень токсичности Toxicity severity	n	%
0	5	5
I	66	72
II	18	20
III	3	3

Таблица 4. Ранняя токсичность со стороны органов мочевыделительной системы после окончания лучевого лечения (n = 92)

Table 4. Early toxicity of the urinary system after radiotherapy (n = 92)

Степень токсичности Toxicity severity	n	%
0	4	4
I	45	49
II	42	46
III	1	1

Было оценено качество жизни больных через 3 года после окончания СЛТ (при медиане времени наблюдения 48 мес). Со стороны органов пищеварительной системы у 4 (4 %) пациентов наблюдались явления поздней токсичности I степени, у 1 (1 %) – II степени, которые периодически сопровождалась геморрагическим проктитом. Отметим, что у данного пациента наблюдались явления хронического колита еще перед началом гормонолучевого лечения. Со стороны органов мочевыделительной системы поздняя токсичность II степени зарегистрирована у 2 (2 %) больных в виде более выраженной дизурии, никтурии до 4–5 раз, без признаков гематурии.

Обсуждение

До середины 80-х годов прошлого века назначение ГТ при рецидивах РПЖ после РПЭ было единственным методом лечения данной группы больных.

Еще одним подходом в ведении пациентов с рецидивами РПЖ после РПЭ является динамическое наблюдение. С. R. Round и соавт. опубликовали результаты ретроспективного исследования, в котором были проанализированы данные 1997 пациентов с маркерными рецидивами РПЖ после выполнения РПЭ. Все пациенты подверглись динамическому наблюдению после хирургического лечения. Показатель 15-летней безметастатической выживаемости составил 82 %

(95 % доверительный интервал 76–88 %). Медиана времени от момента начала повышения уровня ПСА после РПЭ до возникновения отдаленных метастазов – 8 лет. Медиана времени от появления отдаленных метастазов до летального исхода – 5 лет. Авторы сделали заключение о том, что у пациентов со следующими характеристиками: пожилой возраст, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии, скорость удвоения ПСА >12 мес – возможно предпринять попытку активного динамического наблюдения. Однако в случае увеличения скорости прироста уровня ПСА или при возникновении метастазов возможно рассматривать дополнительные варианты лечения пациентов [7].

В последнее время появляются публикации, описывающие применение новых технологий в лечении больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Одна из таких технологий – фокусированный ультразвук высокой интенсивности (high intensity focused ultrasound, HIFU). Однако данная технология еще недостаточно изучена, а результаты лечения остаются на низком уровне. G. Palermo и соавт. опубликовали результаты лечения 22 больных с рецидивами РПЖ после РПЭ с использованием технологии HIFU. У 10 (45,5 %) пациентов зафиксировано уменьшение уровня ПСА <0,4 нг/мл в течение 3 мес после окончания воздействия, но при дальнейшем наблюдении у 12 (54,5 %) больных было отмечено прогрессирование заболевания [8].

Еще одним возможным нечасто используемым методом лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ является брахитерапия. F. Gomez-Veiga и соавт. в 2012 г. показали объединенный результат нескольких работ по изучению эффективности брахитерапии. Авторы заключили, что показатель биохимического контроля болезни при медиане времени наблюдения 20 мес составляет 70,0 %, при медиане 29 мес – только 25,8 % [9].

К сегодняшнему дню разработаны и внедрены в клиническую практику радиационной онкологии новые технологии ЛТ: трехмерная конформная ЛТ (3D conformal radiation therapy, 3DCRT), ЛТ с модуляцией интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT) и ЛТ с модуляцией интенсивности динамическими арками (volumetric modulated arc therapy, VMAT), которые позволяют повысить поглощенную дозу радиации в опухоли и уменьшить нагрузку на окружающие здоровые ткани.

В нашем исследовании СЛТ, при которой объем лучевого воздействия был увеличен и включал как зону лимфогенного регионарного метастазирования, так и ложе удаленной предстательной железы и область рецидива, была проведена 92 больным при медиане последующего наблюдения 40 мес (12–78 мес). В течение более 1, 2 и 3 лет после окончания лечения наблюдаются соответственно 92, 79 и 57 больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. В настоящий момент все

пациенты живы и ни у одного не зафиксирован локорегионарный рецидив после окончания СЛТ или гормонотерапии. Среди них без признаков болезни после 1, 2 и 3 лет наблюдаются соответственно 88 (96 %), 72 (91 %) и 49 (86 %) больных.

Заключение

Представлен вариант лечения — конформная ЛТ и ее усовершенствованные многопольные или ротационные варианты с модуляцией интенсивности в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами при классическом и гипофракционировании дозы радиации у больных с маркерными или обнаруженными локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ с учетом принципа зональности — включения в облучаемый объем выявленного локорегионарного рецидива (СОД 72 Гр), ложа удаленной предстательной железы (СОД 66 Гр) и зоны лимфогенного метастазирования (СОД 44 Гр).

Представленный вариант лечения, не вызывая поздней токсичности III и IV степеней и вызывая минимальную (не более 4 %) токсичность II степени по классификации EORTC/RTOG, позволил достичь показателя 3-летней выживаемости без признаков болезни 86 %, локорегионарного контроля 100 % при отсутствии локорегионарных рецидивов. Таким образом, в настоящее время такой вариант лечения можно считать методом выбора.

С учетом результатов представленного и известных в литературе параллельных исследований [10] у больных РПЖ с прогрессивным ростом уровня маркера после РПЭ нет необходимости в длительном поиске зоны локорегионарного рецидива и многократно повторяющемся использовании объективных методов исследования. Это приводит лишь к увеличению уровня ПСА, указывающему на распространение процесса, и к задержке в проведении СЛТ или гормонотерапевтического лечения, которое необходимо начинать в более ранние сроки для получения высоких онкологических результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Makarov D.V., Trock B.J., Humphreys E.B. et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate — specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007;69(6):1095–101. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.042. PMID: 17572194.
3. Schild S.E., Wong W.W., Grado G.L. et al. Radiotherapy for isolated increases in serum prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *Mayo Clin Proc* 1994;69(7):613–9. PMID: 7516988.
4. Siegmann A., Bottke D., Faehndrich J. et al. Salvage radiotherapy after prostatectomy — what is the best time to treat? *Radiother Oncol* 2012;103(2):239–43. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.10.024. PMID: 22119375.
5. 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. PMID: 17513807. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9607.
6. Cox J.D., Stets J., Pajak T.F. et al. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31(5):1341–6. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00060-C. PMID: 7713792.
7. 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. PMID: 10235151.
8. Palermo G., Torato A., Sacco E. et al. High intensity focused ultrasound as first line salvage therapy in prostate cancer local relapse after radical prostatectomy: 4-year follow-up outcomes. *Minerva Urol Nefrol* 2017;69(1):93–100. DOI: 10.23736/S0393-2249.16.02696-5. PMID: 28009150.
9. Gomez-Veiga F., Mariño A., Alvarez L. et al. Brachytherapy for the treatment of recurrent prostate cancer after radiotherapy or radical prostatectomy. *VJU Int* 2012;109:17–21. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10826.x. PMID: 22239225.
10. Гришина Ю.А., Хмелевский Е.В. Лучевая терапия локальных рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Вопросы онкологии* 2015;(1):7–13. [Grishina Yu.A., Khmelevskiy E.V. Radiotherapy for local recurrences of prostate cancer after radical prostatectomy. *Voprosy onkologii = Problems in Oncology* 2015;(1):7–13. (In Russ.)].

Вклад авторов

С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание рукописи;
 П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, статистический анализ, обзор публикаций, написание рукописи;
 В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа;
 В.О. Панов, Ф.А. Коссов, Г.И. Ахвердиева: получение диагностических данных на этапах включения пациентов в исследование и контроля эффективности лечения, изучение вопроса интерпретации диагностических данных в результате анализа.

Authors' contributions

S.I. Tkachev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;
P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, statistical analysis, literature review, article writing;
V.B. Matveev, A.V. Nazarenko: developing the research design, obtaining data for analysis;
V.O. Panov, F.A. Kossov, G.I. Akhverdieva: obtainment of diagnostic data at the stage of patient enrollment, at the stage of treatment effectiveness control, studying of the problem of interpretation of diagnostic data after analysis.

ORCID авторов

С.И. Ткачев: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>
П.В. Бульчкин: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>
В.Б. Матвеев: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
А.В. Назаренко: <https://orcid.org/0000-0001-8949-8113>
В.О. Панов: <https://orcid.org/0000-0001-7534-4818>
Ф.А. Коссов: <https://orcid.org/0000-0003-3459-8832>
Г.И. Ахвердиева: <https://orcid.org/0000-0001-7381-0942>

ORCID of authors

S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>
P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>
V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
A.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0001-8949-8113>
V.O. Panov: <https://orcid.org/0000-0001-7534-4818>
F.A. Kossov: <https://orcid.org/0000-0003-3459-8832>
G.I. Akhverdieva: <https://orcid.org/0000-0001-7381-0942>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.
Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 16.10.2017. **Принята к публикации:** 08.02.2018.
Article received: 16.10.2017. **Accepted for publication:** 08.02.2018.