

Простатический специфический антиген – предиктор эффективности спасительной лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

П.В. Булычкин, С.И. Ткачев, В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Петр Владиславович Булычкин pert_mma@mail.ru

Цель исследования — определить целесообразность начала проведения спасительной лучевой терапии у больных раком предстательной железы с рецидивами после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. В представленном исследовании 92 больным раком предстательной железы была проведена спасительная лучевая терапия или гормонотерапия в связи с маркерными или локорегионарными рецидивами после радикальной простатэктомии.

Результаты. С медианой наблюдения за пациентами после лечения 40 мес показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости без признаков болезни составили 96, 91 и 86 % соответственно. Результаты проведенного исследования указывают на 2 главных отрицательных фактора прогноза эффективности лучевой и комбинированной гормонотерапии у больных с маркерными или клиническими локорегионарными рецидивами — период удвоения простатического специфического антигена <6 мес ($p = 0,035$) после радикальной простатэктомии и более высокий уровень маркера простатического специфического антигена, особенно >0,5 нг/мл на момент начала лучевой или гормонотерапии ($p = 0,037$).

Заключение. С учетом отсутствия различий в результатах лечения между группами больных с клиническими и биохимическими рецидивами не целесообразно откладывать проведение спасительной лучевой терапии и рекомендовать пациентам повторные исследования. Повторные исследования этих больных, как правило, проводят уже через много месяцев при более высоком уровне маркера, который ассоциирован с высокой активностью опухоли, распространенным процессом и с худшим прогнозом заболевания.

Ключевые слова: рак предстательной железы, рецидив рака предстательной железы, радикальная простатэктомия, спасительная лучевая терапия, простатический специфический антиген, период удвоения простатического специфического антигена

Для цитирования: Булычкин П.В., Ткачев С.И., Матвеев В.Б., Назаренко А.В. Простатический специфический антиген — предиктор эффективности спасительной лучевой терапии больных с рецидивами рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. Онкоурология 2019;15(2):66–72.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-2-66-72

Prostate-specific antigen is a predictor of the efficacy of salvage radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy

P.V. Bulychkin, S.I. Tkachev, V.B. Matveev, A.V. Nazarenko

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

The study objective is to determine advisability of radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy.

Materials and methods. In our research 92 patients were treated by salvage radiation therapy after radical prostatectomy. The median of follow up is 48 months.

Results. The rates of 1, 2 and 3 years disease-free survival were 96, 91 and 86 %. We received that prostate specific antigen doubling time <6 months and prostate specific antigen >0.5 ng/ml before salvage radiation therapy statistical significance associated with biochemical failure. The results of our study indicate two main negative factors in the prognosis of the efficacy of radiotherapy and combined hormone therapy in patients with biochemical or clinical locoregional recurrence — the period of prostate specific antigen doubling time less than 6 months ($p = 0.035$) after radical prostatectomy and a higher prostate specific antigen level, especially more than 0.5 ng/ml before salvage radiotherapy ($p = 0.037$).

Conclusion. Taking into account the absence of differences in the results of treatment between groups of patients with clinical and biochemical recurrences, it is not advisable to postpone the implementation of salvage radiotherapy and recommend patients to repeat the study. Repeated studies of these patients, as a rule, are conducted after many months at a higher level of the prostate specific antigen, which is associated with a higher tumor activity and a worse prognosis of the disease.

Key words: prostate cancer, recurrence of prostate cancer, radical prostatectomy, salvage radiotherapy, prostate specific antigen, prostate specific antigen doubling time

For citation: Bulychkin P.V., Tkachev S.I., Matveev V.B., Nazarenko A.V. Prostate-specific antigen is a predictor of the efficacy of salvage radiation therapy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019; 15(2):66–72.

Введение

Под маркерным рецидивом у больных раком предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ) понимают прогрессивное увеличение уровня маркера — простатического специфического антигена (ПСА) — в сыворотке крови $>0,2$ нг/мл, зафиксированное в 2 последовательных измерениях с интервалом не менее 2 нед [1, 2]. ПСА — основной органоспецифический маркер онкологического контроля за течением заболевания у больных РПЖ после РПЭ. Прогрессивное повышение уровня ПСА после хирургического лечения свидетельствует о том, что в организме присутствуют и развиваются клетки РПЖ, причем их число и активность прогрессивно увеличиваются. Основная задача радиационного онколога и онкоуролога — дифференцировать данное состояние на прогрессирование локорегионарное, системное или сочетающее локорегионарное и системное.

Безусловно, если при прогрессивном приросте уровня ПСА клинические данные и результаты обследования не указывают на наличие отдаленных метастазов, а данные мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с контрастным усилением, ультразвукового исследования (УЗИ) или позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ-КТ) выявляют наличие субстрата в ложе удаленной предстательной железы или зоне регионарного лимфогенного метастазирования, то речь идет о клиническом локорегионарном рецидиве, требующем не откладывать проведение лучевой терапии. Клиническая ситуация осложняется, если при прогрессивном увеличении уровня маркера ПСА опухолевый субстрат не получается обнаружить. Как поступить в этих случаях специалистам различного профиля (онкоурологам, радиационным онкологам и онкологам) и какое из решений будет правильным, особенно при низких значениях ПСА, не достигающих $0,5$ нг/мл и даже 1 нг/мл? Очень часто в этих ситуациях онкоурологи, пытаясь выявить локализацию рецидива РПЖ, отправляют эту группу больных на повторные обследования через 5–6 мес и более. Врачи другой специальности — радиационные онкологи — отказывают в проведении лучевой терапии, не оценивая скорость удвоения величины маркера, степень локорегионарного распространения процесса до выполнения РПЭ, радикальность самой РПЭ, степень злокачественности опухоли и другие факторы опухолевого процесса. Все

это приводит к увеличению уровня маркера, отражающего развитие опухолевого процесса, и ухудшению прогнозируемого результата спасительной лучевой терапии (СЛТ), одним из основных факторов прогноза которой является уровень ПСА.

Цель исследования — определить, опираясь на уровень и динамику роста уровня ПСА как прогностического фактора, целесообразность начала СЛТ после получения данных обследования у больных РПЖ с рецидивами после РПЭ.

Материалы и методы

В работе использовали клинический материал НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Прогрессивный рост (в 2 последовательных измерениях) и повышение уровня ПСА $>0,2$ нг/мл после РПЭ классифицировали как маркерный рецидив РПЖ. Установление маркерного (биохимического) или клинического локорегионарного рецидива (выявление опухолевого субстрата в зоне ложа удаленной предстательной железы или регионарных лимфатических узлах) при отсутствии отдаленных метастазов являлось поводом включения пациентов в исследование.

Была проведена СЛТ в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами при классическом фракционировании и гипофракционировании дозы радиации у больных с маркерными или с клиническими локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ с учетом принципа зональности — с включением в облучаемый объем субстрата рецидивной опухоли в суммарной очаговой дозе (СОД) 72 Гр, ложа удаленной предстательной железы в СОД 66 Гр и зоны лимфогенного метастазирования в СОД 44 Гр. Если данные клинического или инструментального исследования не выявили наличие локорегионарного и отдаленного процесса, лучевое воздействие ограничивалось регионарными лимфатическими узлами (СОД 44 Гр) и ложем удаленных предстательной железы и семенных пузырьков (СОД 66 Гр). СОД в 66 Гр на ложе удаленной предстательной железы считали достаточной из предположения о том, что опухоли очень маленького размера выявить современными передовыми методами диагностики (мпМРТ, ПЭТ-КТ, УЗИ) не представляется возможным.

Спасительную лучевую терапию в комбинации с гормональной терапией проводили 48 (52 %) больным. У 38 (79 %) больных при гормональной терапии

применяли только аналоги лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (ЛГРГ) (золадекс 3,6 мг 1 раз в каждые 28 дней), у 10 (21 %) — максимальную андрогенную блокаду (сочетание ЛГРГ и антиандрогенов). СЛТ в монорежиме получили 44 (48 %) больных. Тактика назначения гормональной терапии вырабатывалась совместно лучевыми терапевтами и онкоурологами 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 ($p = 0,006$), наличие рецидивной опухоли размером >5 мм, сумма баллов по шкале Глисона ≥ 7 . Некоторым больным гормональная терапия ранее уже была назначена по месту жительства при прогрессивном росте маркера. Неоадъювантную гормональную терапию перед началом СЛТ проводили 35 (73 %) больных, у 13 (27 %) ее начинали одновременно со СЛТ. Медиана использования гормональной терапии составила 9 мес (1–30 мес).

Статистический анализ осуществляли с помощью программ Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics v. 22.

Результаты

С марта 2009 г. по январь 2015 г. 92 больным с маркерными (биохимическими) или локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ, не имеющим отдаленных метастазов, была проведена СЛТ или комбинированная гормонолучевая терапия. У большинства больных (61 (66 %)) по данным морфологического исследования удаленной предстательной железы после РПЭ степень дифференцировки опухоли составляла ≥ 7 баллов по шкале Глисона. Прорастание опухолью капсулы предстательной железы (pT3a) выявлено у 37 (40 %) больных, инвазия опухолью семенных пузырьков (pT3b) — у 23 (25 %). У 7 (8 %) пациентов зафиксировано поражение регионарных лимфатических узлов. Наличие опухолевых клеток в краях резекции (R1) после РПЭ отмечено у 8 (13 %) из 92 больных. Определение дополнительных морфологических характеристик опухоли после хирургического лечения, таких как перинеуральная (Pn1), лимфатическая (L1) и сосудистая (V1) инвазии, проведено морфологами не у всех пациентов. По этой причине оценить эти факторы удалось только у 67 (73 %) больных. Таким образом, наличие признаков перинеуральной, лимфатической и сосудистой инвазий отмечено у 40 (60 %), 20 (30 %) и 23 (34 %) пациентов соответственно. Стадия pT2N0M0 установлена у 29 (32 %) больных.

Медиана наблюдения за больными после лучевого или гормонолучевого лечения составила 40 мес (12–78 мес). Все 92 больных в течение срока наблюдения живы и находятся без признаков локорегионарного

Таблица 1. Показатели 3-летней выживаемости пациентов без признаков болезни

Table 1. Three-year survival for patients without signs of the disease

Длительность наблюдения, лет Follow-up period, years	Пациенты без признаков болезни, n (%) Disease-free patients, n (%)	Всего больных, n Total number of patients, n
≥ 1	88 (96)	92
≥ 2	72 (91)	79
≥ 3	49 (86)	57

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

Отдаленные метастазы за время наблюдения выявлены у 8 (14 %) больных, из них у 6 (11 %) — в кости, у 2 (3 %) — в лимфатические узлы забрюшинного пространства (парааортальные лимфатические узлы).

Показатели 3-летней выживаемости без признаков болезни среди всей группы больных после лучевого или комбинированного гормонолучевого метода лечения составили 86 % (табл. 1).

Анализ влияния скорости удвоения уровня ПСА после хирургического лечения на эффективность СЛТ или гормонолучевой терапии. Мы проанализировали влияние величины и динамики скорости увеличения — удвоения ПСА на эффективность СЛТ в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами.

Почти у половины больных (41 (45 %)) период удвоения уровня ПСА был <6 мес, причем у 26 (28 %) больных он составил менее 3 мес (табл. 2).

Представленные на рис. 1 данные показывают, что при скорости удвоения уровня ПСА <6 мес

Таблица 2. Скорость удвоения значения простатического специфического антигена после радикальной простатэктомии

Table 2. Prostate-specific antigen doubling time after radical prostatectomy

Скорость удвоения простатического специфического антигена, мес Prostate-specific antigen doubling time, months	Число больных, n (%) Number of patients, n (%)	Всего больных, n (%) Total number of patients, n (%)
<3	26 (28)	92 (100)
3–6	15 (17)	
6–12	25 (27)	
>12	26 (28)	

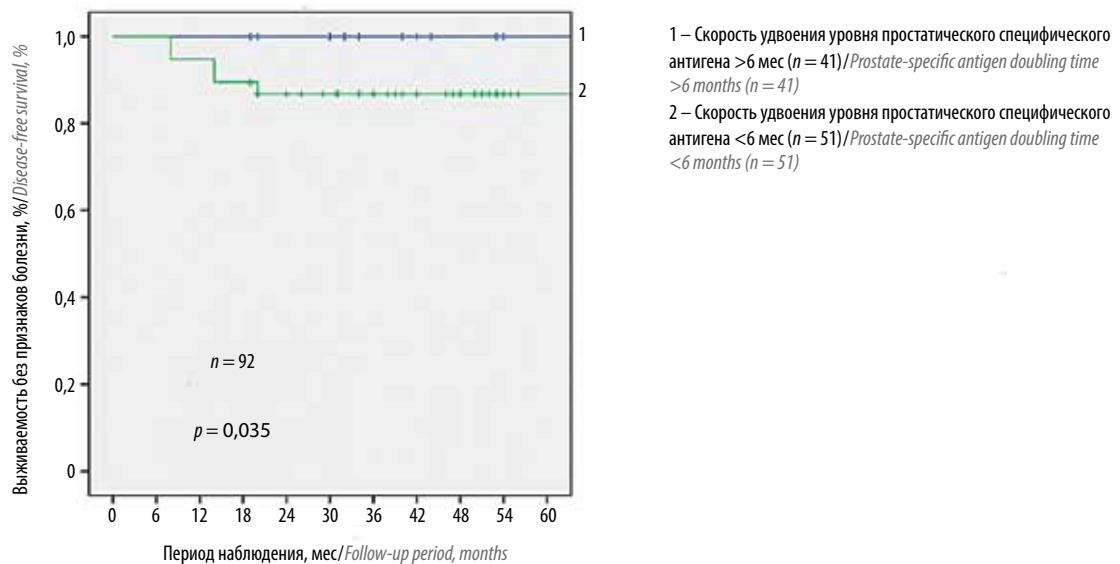


Рис. 1. Выживаемость без признаков болезни в зависимости от скорости удвоения уровня простатического специфического антигена
Fig. 1. Disease-free survival depending on prostate-specific antigen doubling time

показатель 3-летней выживаемости без признаков болезни достоверно ниже (73 %), чем при скорости удвоения >6 мес (100 %) ($p = 0,035$).

Анализ влияния уровня ПСА на эффективность СЛТ или гормонолучевой терапии. Анализ частоты прогрессирования заболевания после СЛТ или гормонолучевой терапии в зависимости от уровня ПСА на момент начала терапии представлен в табл. 3.

Видно, что наибольшая частота развития рецидивов заболевания зарегистрирована при уровне ПСА 0,51–1,0 и $\geq 1,01$ нг/мл – у 4 (21 %) и 3 (16 %) больных соответственно, наименьшая частота отмечена при низких показателях маркера 0,2–0,5 нг/мл – только у 1 (5 %) больного. Мы условно разделили всех больных на 2 группы: 1-я группа – пациенты

с уровнем ПСА $\leq 0,5$ нг/мл, 2-я группа – с уровнем ПСА $\geq 0,51$ нг/мл на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения. Анализ со статистической достоверностью установил, что показатели 3-летней выживаемости без признаков болезни выше у больных 1-й группы ($p = 0,037$).

У 61 (66 %) больного идентифицирована рецидивная опухоль как в ложе удаленной предстательной железы, так и в регионарных лимфатических узлах (рис. 2).

Тщательная оценка факторов прогноза – морфологических характеристик опухоли (степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, наличие сосудистой, лимфатической и периневральной инвазий в опухоли) – и клинического течения заболевания (степень местного и регионарного распространения опухолевого процесса до РПЭ, скорость удвоения уровня ПСА после РПЭ, проведение лучевого или комбинированного лечения) не выявила достоверных различий в показателях выживаемости без признаков болезни между группами пациентов с клиническими и маркерными рецидивами.

Мы отдельно проанализировали результаты лечения в зависимости от уровня маркера у 23 больных

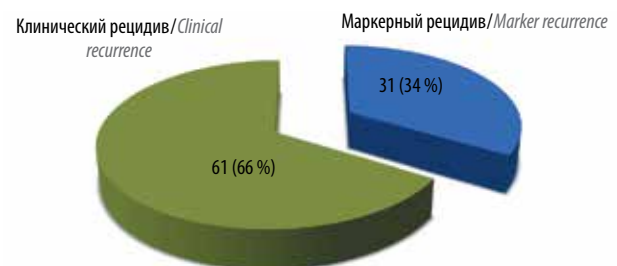


Рис. 2. Распределение больных по вариантам рецидива
Fig. 2. Patient distribution by recurrence type

Таблица 3. Показатели 3-летней выживаемости без признаков болезни в зависимости от уровня простатического специфического антигена на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения

Table 3. Three-year disease-free survival depending on prostate-specific antigen level at the start of radiation or hormone and radiation treatment

Уровень простатического специфического антигена на момент начала лучевого или гормонолучевого лечения, нг/мл Prostate-specific antigen level at the start of radiation or hormone and radiation treatment, ng/ml	Пациенты без признаков болезни, % Disease-free patients, %
0,2–0,5	95
0,51–1,0	79
1,01–9,0	84

Таблица 4. Показатели выживаемости без признаков болезни среди пациентов с маркерными и клиническими рецидивами

Table 4. Disease-free survival among patients with marker and clinical recurrence

Длительность наблюдения, лет Follow-up period, years	Пациенты с маркерными рецидивами без признаков болезни, % Disease-free patients with marker recurrence, %	Пациенты с клиническими рецидивами без признаков болезни, % Disease-free patients with clinical recurrence, %
1	100	95
2	96	88
3	92	82

с биохимическим (маркерным) рецидивом, находящихся под наблюдением более 3 лет, из которых у 13 пациентов неоднократные попытки с помощью УЗИ, мпМРТ и ПЭТ-КТ выявить рецидивную опухоль в локорегионарной зоне не удалось, как и установить наличие отдаленных метастазов. Показатели выживаемости без признаков болезни среди пациентов с маркерными рецидивами представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что прогрессирование в течение 3 лет после СЛТ или гормонолучевой терапии среди больных с биохимическим рецидивом выявлено только у 2 (8 %). У 1 (4 %) больного прогрессирование заболевания было в виде диссеминации опухолевого процесса в кости через 13 мес после окончания СЛТ и у 1 (4 %) — в лимфатические узлы забрюшинного пространства (выше границ объема облучения) через 25 мес.

Остальные больные ($n = 21$) наблюдаются более 3 лет без признаков маркерного и клинического рецидива. Кроме этого, с уровнем ПСА $\leq 0,5$ нг/мл все 10 пациентов, прослеженных более 3 лет, наблюдаются без признаков болезни. В то же время у 2 (17 %) из 13 больных с биохимическим рецидивом и уровнем маркера $>0,5$ нг/мл выявлены отдаленные метастазы. Показатели выживаемости без признаков болезни среди пациентов с клиническими локорегионарными рецидивами представлены в табл. 4.

Из данных табл. 4 видно, что показатели прогрессирования в течение 3 лет после СЛТ среди пациентов с локорегионарными рецидивами несколько выше, чем с маркерными, — у 6 (18 %) больных, но различия не достоверны ($p > 0,05$). У 5 (15 %) больных прогрессирование заболевания было в виде диссеминации опухолевого процесса в кости через 1, 7 и 13 мес после окончания СЛТ и у 1 (3 %) — в лимфатические узлы забрюшинного пространства (выше границ объема облучения) через 19 мес.

Среди прослеженных более 3 лет больных с клиническими рецидивами и уровнем маркера $\leq 0,5$ нг/мл у 1 (11 %) из 9 пациентов выявлены отдаленные метастазы. При уровне ПСА $>0,5$ нг/мл у 5 (19 %) из 26 больных с клиническими локорегионарными рецидивами установлено отдаленное прогрессирование заболевания.

Обсуждение

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе активно изучается эффективность СЛТ и гормонолучевого лечения больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Особое внимание привлекают различные факторы прогноза, одними из которых являются величина ПСА, а именно его абсолютное значение на момент выявления и начала СЛТ, и динамика изменения величины маркера как до начала специфического лечения, особенно период удвоения, так и во время и после окончания СЛТ и гормонолучевого лечения.

Так, A.J. Stephenson и соавт. еще в 2007 г. провели анализ факторов прогноза, влияющих на эффективность СЛТ. В их ретроспективное многоцентровое исследование были включены 1603 больных с локальными рецидивами РПЖ после РПЭ. Все больные были разделены на 4 группы в зависимости от уровня ПСА на момент начала СЛТ. В 1-й группе значение ПСА не превышало 0,5 нг/мл, во 2-й — колебалось от 0,51 до 1,0 нг/мл, в 3-й — от 1,01 до 1,5 нг/мл, в 4-й — составляло $\geq 1,51$ нг/мл. Показатели 6-летнего биохимического контроля заболевания достоверно уменьшались по мере возрастания уровня ПСА. Так, в 1-й группе показатели 6-летнего биохимического контроля составили 48 %, во 2-й — 40 %, в 3-й — 28 %, в 4-й — 18 % ($p < 0,001$). Авторы также установили, что период удвоения уровня ПСА менее 10 мес ($p < 0,001$) и сумма баллов по шкале Глисона 8–10 ($p < 0,001$) ассоциированы с лучшими показателями 6-летнего биохимического контроля болезни [3].

A. Siegmann и соавт. в 2012 г. проанализировали связь уровня ПСА на момент начала СЛТ с результатами терапии у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ. Авторы показали, что при величине ПСА на момент начала СЛТ не более 0,28 нг/мл показатели 2-летнего биохимического контроля составили 78 %, при уровне ПСА более 0,28 нг/мл — только 61 % ($p = 0,01$) [4].

M. Shelan и соавт. в 2013 г. провели анализ эффективности лечения 76 больных, которые получили СЛТ по поводу рецидива заболевания после РПЭ. Авторы заключили, что при величине ПСА на момент начала СЛТ менее 0,5 нг/мл показатели 4-летнего биохимического контроля составили 70 %, при значении ПСА более 0,5 нг/мл — 51 % ($p < 0,043$) [5].

О. Kwon и соавт. провели СЛТ 214 больным с рецидивами РПЖ после РПЭ. Медиана наблюдения

составила 63,4 мес. Показатели 5-летнего наблюдения без признаков болезни составили 58,2 %. Многофакторный анализ выявил, что эффективность СЛТ выше при значении уровня ПСА перед началом СЛТ не более 0,5 нг/мл ($p = 0,001$) и периоде удвоения показателя ПСА более 4,5 мес ($p = 0,013$) [6].

М. Miyake и соавт. проанализировали эффективность СЛТ у 61 больного при медиане наблюдения 72 мес. Показатели 2- и 5-летней выживаемости без признаков болезни составили 55 и 38 % соответственно. Авторы установили следующие факторы прогноза, ассоциированные с достоверно лучшими показателями эффективности СЛТ: сумма баллов по шкале Глисона ≤ 7 ($p = 0,047$), уровень ПСА на момент начала СЛТ $\leq 0,37$ нг/мл ($p = 0,0083$), период удвоения уровня ПСА > 6 мес ($p = 0,016$) [7].

Помимо вышеописанных исследований, которые доказывают важное прогностическое значение величины ПСА на момент начала СЛТ, представлено достаточное количество других научных работ в мировой литературе по изучению этого вопроса [8–12]. Главный посыл данных публикаций заключается в том, что СЛТ следует начинать при наиболее низких значениях уровня ПСА (менее 0,5–1,0 нг/мл).

Результаты нашего исследования также выявили, что период удвоения уровня ПСА < 6 мес и величина ПСА $> 0,5$ нг/мл – достоверные отрицательные факторы прогноза эффективности СЛТ и гормонолучевого лечения.

Заключение

Таким образом, результаты нашего и практически всех имеющихся в литературе исследований указывают, что период удвоения уровня ПСА < 6 мес ($p = 0,035$) после РПЭ и более высокий уровень ПСА, особенно $> 0,5$ нг/мл, на момент начала лучевой или гормонолучевой терапии ($p = 0,037$) – главные достоверные отрицательные факторы прогноза эффективности СЛТ и комбинированной гормонолучевой терапии у больных с маркерными или клиническими локорегионарными рецидивами после РПЭ.

Наличие у больных с рецидивами РПЖ после РПЭ отрицательных факторов прогноза предпола-

гает задуматься о целесообразности увеличения объема СЛТ, включении зоны регионарного лимфогенного метастазирования и проведении комбинированного гормонолучевого лечения. На один из 2 этих факторов прогноза – скорость удвоения уровня маркера – мы повлиять не можем. В то же время уровень ПСА до начала СЛТ или комбинированного гормонолучевого лечения можно повторными многомесячными диагностическими исследованиями и перерывами искусственно не повышать у больных с маркерными рецидивами РПЖ после РПЭ, когда после первого мультимодального обследования не установлены как локорегионарные, так и отдаленные метастазы.

С учетом полученных данных о том, что выявление локорегионарных рецидивов не улучшает результаты СЛТ по сравнению с показателями СЛТ у больных с маркерными рецидивами, особенно у пациентов с периодом удвоения уровня ПСА > 6 мес и уровнем ПСА более 1 нг/мл, когда рецидивы в большинстве случаев носят локорегионарный характер, нам представляется, что не стоит откладывать начало лечения и рекомендовать пациентам повторные исследования, которые, как правило, проводятся через много месяцев и сопряжены с высоким уровнем маркера, ассоциированным с более распространенным процессом и достоверно худшим прогнозом заболевания. Это касается и больных РПЖ после РПЭ, у которых не удалось диагностировать локорегионарного и отдаленного прогрессирования заболевания, с очень высоким риском рецидива: наличием опухолевых клеток в крае резекции (R1) и метастазов в региональные лимфатические узлы (pN1), выходом процесса за пределы капсулы железы и инфильтрацией семенных пузырьков.

Кроме этого, необоснованные повторные исследования увеличивают очереди на высокотехнологичные дорогостоящие методы (УЗИ, мпМРТ, радионуклидное исследование костей, ПЭТ-КТ), сокращение которых имеет значительный экономический эффект с учетом большого числа больных с маркерными рецидивами после РПЭ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cookson M.S., Aus G., Burnett A.L. et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer. The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer. Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. J Urology 2007;177(2):540–5. DOI: 10.1016/j.juro.2006.10.097. PMID: 17222629.
2. Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P. et al. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. Int J Clin Pract 2004;58(4):382–90. PMID: 15161124.
3. 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. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9607. PMID: 17513807.
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. Shelan M., Abo-Madyan Y., Welzel G. et al. Dose-escalated salvage radiotherapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients without hormone therapy: outcome, prognostic factors and

- late toxicity. *Radiat Oncol* 2013;8:276. DOI: 10.1186/1748-717X-8-276. PMID: 24279376.
6. Kwon O., Kim K.B., Lee Y.I. et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy: prediction of biochemical outcomes. *PLoS One* 2014;9(7):e103574. DOI: 10.1371/journal.pone.0103574. PMID: 25072938.
 7. Miyake M., Tanaka N., Asakawa I. et al. Proposed salvage treatment strategy for biochemical failure after radical prostatectomy in patients with prostate cancer: a retrospective study. *Radiat Oncol* 2014;9:208. DOI: 10.1186/1748-717X-9-208. PMID: 25331298.
 8. Botticella A., Guarneri A., Levra N.G. et al. Biochemical and clinical outcomes after high-dose salvage radiotherapy as monotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol* 2014;140(7):1111–6. DOI: 10.1007/s00432-014-1673-8. PMID: 24744191.
 9. Safdieh J.J., Schwartz D., Weiner J. et al. Long-term tolerance and outcomes for dose escalation in early salvage post-prostatectomy radiation therapy. *J Radiat Oncol* 2014;32(3):179–86. DOI: 10.3857/roj.2014.32.3.179. PMID: 25324990.
 10. Lohm G., Lütcke J., Jamil B. et al. Salvage radiotherapy in patients with prostate cancer and biochemical relapse after radical prostatectomy: long-term follow-up of a single-center survey. *Strahlenther Onkol* 2014;190(8):727–31. DOI: 10.1007/s00066-014-0612-6. PMID: 24577132.
 11. Briganti A., Karnes R.J., Joniau S. et al. Prediction of outcome following early salvage radiotherapy among patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2014;66(3):479–86. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.11.045. PMID: 24345725.
 12. Ploussard G., Staerman F., Pierrelvein J. et al. Clinical outcomes after salvage radiotherapy without androgen deprivation therapy in patients with persistently detectable PSA after radical prostatectomy: results from a national multicentre study. *World J Urol* 2014;32(5):1331–8. DOI: 10.1007/s00345-013-1214-0. PMID: 24270970.

Вклад авторов

П.В. Булычкин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, статистический анализ, обзор публикаций по теме статьи, написание и оформление рукописи;

С.И. Ткачев: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, написание рукописи;

В.Б. Матвеев, А.В. Назаренко: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа.

Authors' contributions

P.V. Bulychkin: developing the research design, obtaining data for analysis, statistical analysis, reviewing of publications of the article's theme, article writing and design;

S.I. Tkachev: developing the research design, obtaining data for analysis, article writing;

V.B. Matveev, A.V. Nazarenko: developing the research design, obtaining data for analysis.

ORCID авторов/ORCID of authors

П.В. Булычкин/P.V. Bulychkin: <https://orcid.org/0000-0003-3947-1267>

С.И. Ткачев/S.I. Tkachev: <https://orcid.org/0000-0001-8965-8172>

В.Б. Матвеев/V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>

А.В. Назаренко/A.V. Nazarenko: <https://orcid.org/0000-0001-8949-8113>

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: 08.01.2019. **Принята к публикации:** 13.02.2019.

Article received: 08.01.2019. **Accepted for publication:** 13.02.2019.