

## Роль остеосцинтиграфии в диагностике метастатического поражения костей скелета у пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу рака предстательной железы

П.Д. Демешко, О.Г. Суконко, С.А. Красный

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

Контакты: Павел Дмитриевич Демешко [pdemeshko@me.com](mailto:pdemeshko@me.com)

**Цель исследования** — оценка возможностей остеосцинтиграфии (ОС) в диагностике метастатического поражения костей скелета у пациентов с биохимическим рецидивом (БР) после радикальной простатэктомии (РПЭ) по поводу рака предстательной железы (РПЖ).

**Материалы и методы.** В проспективное исследование включены данные 110 пациентов, проходивших обследование в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в период с 2008 по 2012 г. по поводу БР после РПЭ. Для определения предсказательной значимости различных факторов относительно результатов ОС выполнены моновариантный и мультивариантный регрессионные логистические анализы. Для оценки информативности ОС вычислена частота выявления метастазов в костях в зависимости от сочетания независимых факторов прогноза.

**Результаты и выводы.** По результатам мультивариантного регрессионного анализа уровень простатспецифического антигена (ПСА) после РПЭ, время его удвоения и степень злокачественности опухоли по данным послеоперационного исследования являлись независимыми предикторами выявления метастазов в костях с применением ОС. Частота выявления костных метастазов при уровне ПСА  $\leq 5$  нг/мл, времени его удвоения  $\leq 6$  мес и сумме баллов по шкале Глисона  $\leq 6$  составила 0 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,0–14,3), что обуславливает возможность исключения ОС из обязательного объема обследований данной категории пациентов. Частота выявления метастазов с помощью ОС в группе высокого риска составила 92,3% (95% ДИ 64,6–99,9).

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, биохимический рецидив, остеосцинтиграфия

### The role of bone scintigraphy in detection of bone metastases of prostate cancer in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy

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

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

**Objective:** to evaluate the relationship between serum PSA and other variables to eliminate bone scanning (BS) in patients with biochemical recurrence (BR) after radical prostatectomy (RP) having a low probability of bone metastasis.

**Material and methods.** The study included 110 patients with BR after RPE between 2008 and 2012. Bone metastasis was studied for its correlation with various clinical and pathological variables in these patients.

**Results.** According to multivariate regression analysis the trigger PSA level, PSA doubling time and Gleason sum were independent predictors of detecting of bone metastases using scintigraphy. The frequency of bone metastases was 0% (95% CI 0,0–14,3) in patients with PSA  $\leq 5$  ng/mL, PSA doubling time  $\leq 6$  month and Gleason sum after RP  $\leq 6$ .

**Conclusion.** For patients with trigger PSA levels of 5 ng/ml or lower, PSA doubling time 6 month or less and Gleason sum 6 or less, BS may be eliminated because of the negligible risk of bone metastases.

**Key words:** prostate cancer, biochemical recurrence, bone scintigraphy

#### Введение

Радикальная простатэктомия (РПЭ) является одним из наиболее эффективных методов лечения как локализованного, так и местно-распространенного резектабельного рака предстательной железы (РПЖ) [1, 2]. Тем не менее биохимический рецидив (БР) заболевания, который выражается в повышении уровня простатспецифического антигена (ПСА) после простатэктомии, возникает у 15–40% пациентов в течение 10 лет после операции [3–5].

Для выработки тактики лечения пациентов с БР необходимо выяснить причину повышения уровня ПСА, что может быть обусловлено наличием местного рецидива, регионарных и отдаленных метастазов или их комбинацией. Несмотря на то, что разные факторы прогноза могут свидетельствовать о развитии системного прогрессирования опухолевого процесса (включая такие предикторы, как короткое время удвоения ПСА, малый временной промежуток между РПЭ и БР, степень злокачественности опухоли по данным пос-

леоперационного морфологического исследования [6, 7]), диагноз метастатического поражения обычно основывается на результатах интраскопических методов. Костные структуры являются наиболее частой локализацией отдаленных метастазов РПЖ, в связи с чем остеосцинтиграфия (ОС) с  $^{99m}\text{Tc}$ технецием ( $^{99m}\text{Tc}$ ) на сегодняшний день остается одним из самых широко распространенных методов визуализации.

Согласно данным различных авторов уровень ПСА сильно коррелирует с риском развития метастатического поражения костей у больных РПЖ. Так, F.M. Chybowski и соавт. показали, что только у 1 из 307 пациентов с впервые выявленным РПЖ и уровнем ПСА до 20 нг/мл были обнаружены метастазы в костях [8]. E.L. Rhoden и соавт. провели анализ данных 214 больных РПЖ. Согласно результатам этого исследования частота метастазов при уровне ПСА < 20 нг/мл составила 0,46% [9]. Сопоставимые данные были получены в ряде других работ [10–13].

Что касается пациентов с БР, по данным С.Т. Lee и соавт. [14], ОС может быть исключена из алгоритма обследований при уровне ПСА < 2 нг/мл, в то время как некоторые авторы указывают на то, что этот порог может быть повышен до 30–40 нг/мл [15]. Согласно другим данным только один уровень ПСА не может выступать в качестве единственного индикатора для назначения ОС ввиду гетерогенности заболевания [16]. В связи с этим задачей настоящего исследования являлась оценка частоты выявления метастазов в костях методом ОС при развитии БР после РПЭ в зависимости от различных факторов прогноза для выработки дифференцированного подхода к назначению этой диагностической процедуры.

### Материалы и методы

В проспективное исследование были включены 156 больных РПЖ, которые в период с декабря 2008 по март 2012 г. обследовались в РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова по поводу БР после РПЭ. Для последующего анализа были отобраны сведения о 117 пациентах, соответствовавших следующим критериям:

1) повышение уровня ПСА после РПЭ  $\geq 0,2$  нг/мл, зафиксированное в трех последовательных анализах [17];

2) отсутствие гормонального лечения и/или лучевой терапии (ЛТ) после простатэктомии до проведения обследования;

3) наличие данных о дооперационном уровне ПСА, патологической стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона (индекс Глисона) по результатам РПЭ;

4) наличие информации, позволяющей вычислить ежемесячную скорость прироста уровня ПСА и время его удвоения.

В исследование не включались пациенты с наличием другой злокачественной опухоли, способной давать костные метастазы.

ОС с  $^{99m}\text{Tc}$ -technetii-medronas ( $^{99m}\text{Tc}$ -MDP) проводилась по стандартной методике: после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП) (вводимая активность составляла 740 мБк) осуществлялось динамическое сканирование всего тела в отсроченную фазу (через 2 ч после инъекции РФП) в двух проекциях. Интерпретация полученных скинтиграмм заключалась в определении очагов патологически повышенного накопления РФП и количественном определении уровня накопления РФП путем вычисления соотношения очаг/фон. В случае обнаружения очагов накопления РФП пациентам проводилась рентгенография, магнитно-резонансная (МРТ) или компьютерная томография (КТ) области интереса.

Критерии подтверждения метастазов в костях: 1) наличие очагов накопления РФП и выявление очагов склероза или деструкции в костях по данным рентгенологического обследования; 2) наличие очагов накопления РФП при отсутствии рентген-признаков метастатического поражения – в случае рентгенологического подтверждения метастазов или прогрессирования процесса в ходе динамического наблюдения.

Метастатическое поражение исключалось: 1) при отсутствии очагов патологической гиперфиксации РФП; 2) при отсутствии положительных данных ОС и наличии рентгенологических признаков выраженных дегенеративных изменений со стороны позвоночника и суставов (краевые костные разрастания тел позвонков, артроз дугоотростчатых суставов, обызвествление продольных связок; артроз грудино-ключичных, ключично-акромиальных сочленений, реберно-поперечных суставов; гонартроз, коксартроз II–IV степени; переломы костей в любой стадии консолидации) [4]; 3) при положительных данных ОС и отсутствии рентгенологических изменений в случае спонтанной стабилизации или регрессии очагов гиперфиксации технеция на контрольных скинтиграммах без гормонального лечения в ходе динамического наблюдения.

При невозможности сделать вывод о наличии или отсутствии метастатического поражения костей скелета по данным контрольных обследований после выполнения ОС в ходе динамического наблюдения (или если контрольные обследования не проводились) случаи расценивались как неопределимые и из окончательных расчетов исключались.

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 основе данных двух смежных анализов, взятых с интервалом не менее 1 мес, рассчитана скорость прироста ПСА (СППСА, нг/мл/мес). Для расчета вре-

мени удвоения ПСА (ВУПСА, мес) была использована формула [18]:

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

где: ПСА<sub>1</sub> и ПСА<sub>2</sub> – показатели ПСА, взятые с интервалом не менее 1 мес; t – временной интервал между анализами, мес.

Медиана возраста пациентов составила 64 (44–74) года, медиана значения ПСА на момент проведения ОС

составила 2,0 нг/мл. По результатам пальцевого ректального исследования (ПРИ) патологические находки в зоне пузырно-уретрального анастомоза (уплотнение или узловое образование) обнаружены у 29 (24,8%) больных; у 88 (75,2%) мужчин клинических данных в пользу местного рецидива не выявлено (табл. 1).

Для изучения предсказательной значимости различных прогностических факторов относительно результатов ОС выполнены моновариантный и мультивариантный регрессионный логистические анализы. Для указанных показателей вычислены отношения шансов (ОШ), их 95% доверительные интервалы (ДИ) и статистическая значимость. Для результатов исследования, представленных долями, вычислялись 95% ДИ доли или стандартная ошибка доли. Сравнение относительных частот в группах проводилось при помощи  $\chi^2$ -теста Пирсона. Во всех случаях различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$ . Все значения  $p$  были двусторонними. Анализ результатов исследования проводился с использованием программных пакетов Statistica 7.0 и SPSS 16.0.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Число больных	117
Патологическая стадия после РПЭ:	
pT2, абс. (%)	58 (49,6)
pT2a	11
pT2b	6
pT2c	41
pT3–4:	59 (50,4)
pT3a	30
pT3b	27
pT4	2
ЛюбаяN1, абс. (%)	9 (8,2)
Медиана возраста (разброс значений), лет	64 (52–78)
Индекс Глисона после РПЭ, абс. (%):	
≤ 6	62 (53,0)
≥ 7	55 (47,0)
Медиана ПСА (разброс значений) до РПЭ, нг/мл	14,7 (3,2–200)
Уровень ПСА до РПЭ, нг/мл, абс. (%):	
≤ 20	72 (61,5)
> 20	45 (38,5)
Медиана ПСА на момент выполнения ОС по поводу БР (разброс значений), нг/мл	2,0 (0,2–422)
Медиана времени РПЭ–БР (разброс значений), мес	10,7 (3,1–114)
Медиана СППСА (разброс значений), нг/мл/мес	0,1 (0,01–6,9)
Медиана ВУПСА (разброс значений), мес	5,7 (0,4–100)
Результат ПРИ, абс. (%):	
Отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза	88 (75,2)
Наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области пузырно-уретрального анастомоза	29 (24,8)

### Результаты

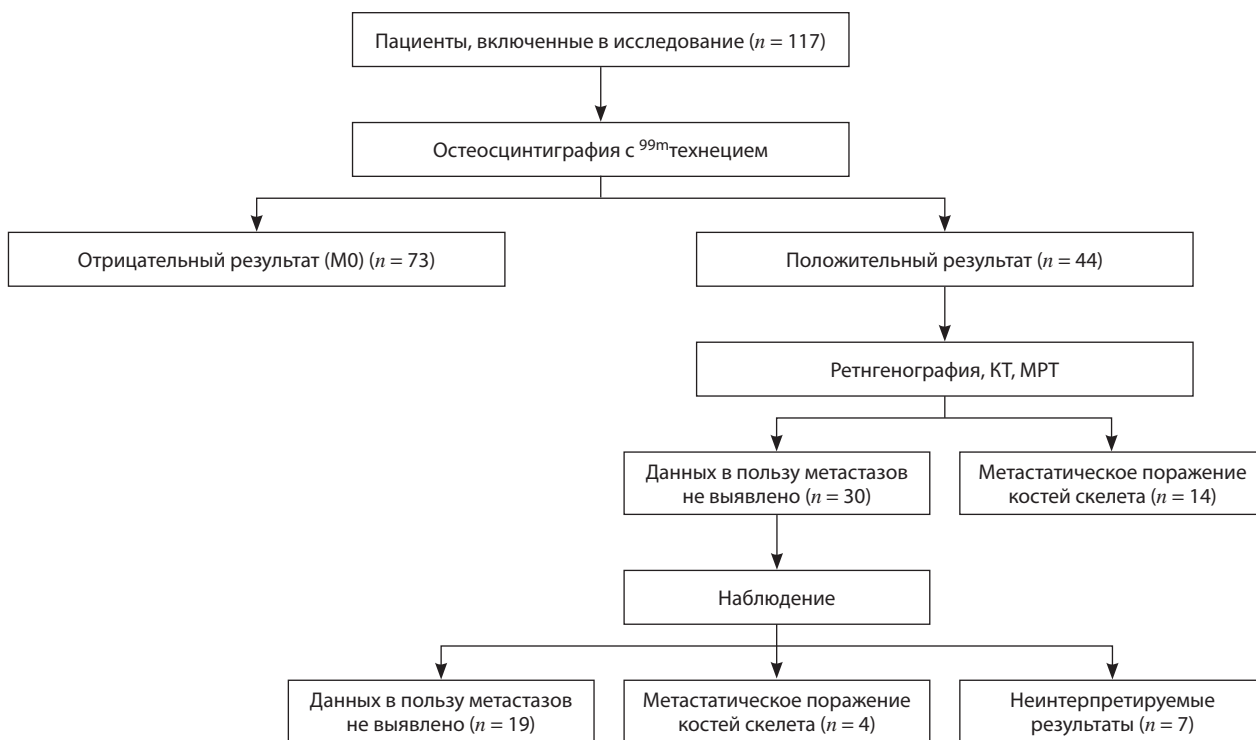
По данным результатов ОС 117 пациентов, у 73 (62,4%) мужчин патологическое накопление РФП при проведении исследования отсутствовало. У 44 (37,6%) больных определялись очаги гиперфиксации технеция. Из них у 14 (31,8%) больных метастазы были подтверждены рентгенологически. В результате дальнейшего наблюдения (медиана наблюдения 6 мес) наличие метастазов констатировано еще у 4 (9,0%) больных, исключить метастатическое поражение костей удалось у 19 (43,2%). У 7 (15,9%) пациентов сделать вывод о наличии или отсутствии метастазов в костях не представлялось возможным, и их данные были исключены из дальнейшей статистической обработки.

Таким образом, в окончательный анализ вошли данные о 110 пациентах, у 16,4% из которых было констатировано метастатическое поражение костей скелета (см. рисунок).

Результаты моновариантного регрессионного логистического анализа с различными переменными представлены в табл. 2.

Согласно представленным данным наличие метастатического поражения тазовых лимфатических узлов по данным морфологического исследования после РПЭ, степень злокачественности опухоли по шкале Глисона, СППСА, ВУПСА и уровень ПСА (табл. 3) на момент проведения исследования явились прогностическими факторами положительных результатов ОС с технецием ( $p < 0,05$ ).

Согласно полученным данным частота положительных скинтиграмм статистически значимо коррелировала с уровнем ПСА, его кинетикой и индексом Глисона.



Общая схема исследования

Таблица 2. Моновариантный анализ

Переменная	ОШ	95 % ДИ	p
Возраст, лет	0,990	0,917–1,070	0,8
Патологическая стадия			
pT2 против pT3–4	1,412	0,516–3,934	0,5
pN0 против pN1	4,971	1,189–20,791	0,028
Индекс Глисона после РПЭ: 7–10 против ≤ 6	4,354	1,331–14,237	0,015
Результат ПРИ:			
отсутствие пальпируемых изменений в области анастомоза	1	–	–
наличие пальпируемого уплотнения или узлового образования в области анастомоза	0,776	0,230–2,548	0,6
Уровень ПСА до операции: ≤ 20 нг/мл против > 20 нг/мл	0,688	0,225–2,099	0,5
Скорость прироста ПСА (нг/мл/мес): ≤ 0,1 против > 0,1	2,105	1,318–3,61	0,02
Время удвоения ПСА, мес: ≤ 6 против > 6	21,105	2,7–165,6	0,004
Уровень ПСА на момент проведения ОС, нг/мл: ≤ 5,0 против > 5	25,675	6,605–99,744	< 0,001
Время РПЭ–БР, мес	0,991	0,964–1,018	0,5

**Таблица 3.** Частота метастазов в костях по данным ОС в зависимости от факторов прогноза

Параметр	Частота метастазов (n) в костях по данным ОС		p
	n/N	%	
Уровень ПСА на момент проведения ОС:			
≤ 5 нг/мл	3/80	3,8 ± 2,1	< 0,001
> 5 нг/мл	15/30	50,0 ± 9,1	
Скорость прироста ПСА:			
≤ 0,1 нг/мл/мес	1/62	1,6 ± 1,6	< 0,001
> 0,1 нг/мл/мес	18/48	37,5 ± 7,0	
Время удвоения ПСА:			
≤ 6 мес	1/52	1,9 ± 1,9	< 0,001
> 6 мес	17/58	29,3 ± 6,0	
Индекс Глисона после РПЭ:			
≤ 6	4/55	7,3 ± 3,5	0,001
7–10	14/55	25,5 ± 5,9	
Состояние лимфатических узлов:			
pN0	3/55	5,5 ± 3,1	0,3
pN1	6/55	10,9 ± 4,2	
Всего	18/110	16,4 ± 3,5	–

С показателями, ОШ которых были статистически значимы в моновариантном анализе, проведен мультивариантный анализ с пошаговым исключением регрессоров из модели (табл. 4).

В мультивариантной модели степень злокачественности опухоли после РПЭ (индекс Глисона 7–10 против ≤ 6), уровень ПСА на момент проведения ис-

**Таблица 4.** Мультивариантный анализ

Переменная	B	ОШ	95 % ДИ	p
Индекс Глисона после РПЭ: 7–10 против ≤ 6	1,852	7,068	1,405–35,548	0,018
Время удвоения ПСА, мес: ≤ 6 против > 6	2,304	11,570	1,148–116,596	0,038
Уровень ПСА на момент проведения ОС (нг/мл): ≤ 5,0 против > 5	3,294	31,148	5,734–169,114	< 0,001
Константа	–6,182	0,02	–	< 0,001

**Таблица 5.** Стратификация независимых предикторов по баллам

Показатель	Количество баллов
ПСА на момент проведения ОС, нг/мл:	
≤ 5	0
> 5	1
Время удвоения ПСА, мес:	
> 6	0
≤ 6	1
Индекс Глисона после РПЭ:	
≤ 6	0
7–10	1

**Таблица 6.** Частота метастазов в костях по данным ОС в зависимости от сочетания независимых предикторов (количества баллов)

Сочетание независимых предикторов, балл	Частота выявления метастатического поражения		p
	n/N	% (95 % ДИ)	
0	0/28	0 (0,0–14,3)	< 0,001
1–2	6/69	8,7 (3,7–18,0)	
3	12/13	92,3 (64,6–99,9)	

следования и время его удвоения являлись независимыми предикторами выявления метастазов в костях с применением ОС (p < 0,05). Наибольшее значение ОШ было получено для уровня ПСА ≤ 5,0 нг/мл против > 5 нг/мл (31,148; 95% ДИ 5,734–169,114).

Для определения условий, при которых частота выявления метастазов в костях 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).

Как следует из представленных данных, в группе пациентов с уровнем ПСА на момент обследования ≤ 5 нг/мл, временем удвоения ПСА > 6 мес и высокодифференцированным раком (индекс Глисона ≤ 6) с помощью ОС не выявлено ни одного случая метастазов в костях скелета. В то же время крайне неблагоприятная в плане развития метастатического процесса прогностическая группа характеризовалась сочетанием короткого времени удвоения ПСА (< 6 мес), относительно высокого уровня ПСА (> 5 нг/мл) и степени дифференцировки аденокарциномы простаты, соответствующей индексу Глисона 7–10. Частота выявления метастатического поражения костных структур в указанной группе больных достигла 92,3%.

### Обсуждение

Выбор тактики ведения пациентов с БР после РПЭ (лечение местного рецидива, системная терапия или динамическое наблюдение) осуществляется на основании комплексного подхода, включающего как анализ клинических, биохимических и гистологических данных, так и результатов инструментальных исследований. Однако в настоящее время нет единого общепринятого алгоритма обследования указанной категории пациентов, в том числе и в отношении показаний для проведения ОС, а работы, посвященные данному вопросу, немногочисленны.

Данные о частоте выявления костных метастазов и ее связи с различными прогностическими факторами в литературе широко варьируют. Так, в одной из самых ранних работ, посвященных вопросу обследования пациентов с БР после РПЭ, было показано, что у 47% больных с повышенным ПСА выявляется метастатическое поражение костей, что свидетельствует о необходимости проведения ОС всем пациентам с БР после простатэктомии [19]. Однако в 2 более поздних исследованиях указывается на значительно более низкую частоту случаев выявления метастазов методом ОС. Так, M.L. Cher и соавт., изучив результаты 144 исследований, проведенных 93 пациентам, выявили метастатическое поражение только в 5 (4%) случаях [20]. По данным С.Ж. Кане и соавт., положительные результаты ОС были получены у 12 (9,5%) из 127 обследованных пациентов [21]. В обоих исследованиях уровень ПСА после РПЭ и скорость его прироста являлись факторами прогноза в моновариантном анализе, но в мультивариантной модели только уровень ПСА на момент проведения ОС оказался единственным статистически значимым предиктором. Однако согласно данным Z.A. Dotan и соавт. уровень ПСА не может выступать в качестве единственного показателя к проведению ОС. Используя в своем исследовании дихотомизированный уровень ПСА с точкой разделения 30 нг/мл в качестве единственного фактора прогноза, авторы получили регрессионную модель с индексом конкордации всего 0,63 [16].

Согласно полученным нами результатам частота выявления метастазов в костях скелета методом ОС в общей когорте пациентов составила 16,4%, что несколько выше, чем в аналогичных исследованиях. При уровне ПСА < 5 нг/мл частота положительных сцинтиграмм составила всего 3,6%, что согласуется с результатами K.S. Warren и соавт., выявивших метастатическое поражение костей скелета в 1,6% случаев и использовавших аналогичный уровень ПСА в качестве точки разделения [22]. В моновариантном анализе, кроме триггерного уровня ПСА, статистически значимыми факторами оказались также ВУПСА, СППСА, индекс Глисона и наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах. В мультивариантной модели нами бы-

ла обнаружена статистически значимая ассоциация вероятности выявления метастазов не только с уровнем ПСА на момент проведения исследования и степенью злокачественности опухоли, но и с параметром, отражающим кинетику ПСА — временем его удвоения. Это согласуется с данными других авторов, которые указывают на крайне важную роль кинетики ПСА в прогнозировании вероятности развития метастатического поражения и смерти пациентов с рецидивом ПСА после РПЭ [23, 24].

По данным настоящего исследования, частота выявления метастазов методом ОС статистически значимо коррелировала с группами риска, сформированными на основе сочетания независимых факторов прогноза. Разработанная нами стратификация отличается от других подобных исследований учетом данных не только о параметрах ПСА, но и о степени злокачественности опухоли (индекса Глисона) по результатам послеоперационного морфологического исследования, являющегося важным фактором, влияющим на общую и раково-специфическую выживаемость пациентов после радикального хирургического лечения [25].

Таким образом, настоящее исследование подтвердило прогностическое значение уровня ПСА и его кинетики, а также индекса Глисона по данным послеоперационного исследования в прогнозировании наличия метастазов в костях скелета у пациентов с БР после РПЭ по поводу РПЖ. При использовании сочетания данных о независимых предикторах возможен дифференцированный подход к выполнению ОС у больных с бессимптомным повышением ПСА после простатэктомии, что, однако, требует подтверждения в проспективном исследовании.

### Выводы

- Степень злокачественности опухоли по данным послеоперационного морфологического исследования, уровень ПСА на момент проведения обследования и время его удвоения являются независимыми факторами, влияющими на вероятность выявления костных метастазов методом ОС с технецием у пациентов с бессимптомным повышением ПСА после РПЭ по поводу РПЖ.

- Частота выявления метастазов в костях скелета с помощью ОС у пациентов с высокодифференцированным РПЖ по данным послеоперационного морфологического исследования (индекс Глисона  $\leq 6$ ), уровнем ПСА  $\leq 5$  нг/мл и временем его удвоения  $\leq 6$  мес составила 0% (95% ДИ 0,0–14,3), что обуславливает возможность исключения ОС из обязательного объема обследований данной категории пациентов.

- Группа пациентов с умеренно- и низкодифференцированной аденокарциномой (индекс Глисона 7–10), уровнем ПСА после РПЭ > 5 нг/мл и временем его удвоения < 6 мес характеризуется крайне высоким риском наличия метастатического поражения костей

скелета: частота выявления метастазов с помощью ОС в указанной группе составила 92,3% (95% ДИ 64,6–99,9).

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

## Л И Т Е Р А Т У Р А

- 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.
- Bill-Axelsson A., Holmberg L., Ruutu M., et al. Scandinavian prostate cancer group study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977–84.
- Dilliogluligil O., Leibman B.D., Kattan M.W. et al. Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1997;50:93–9.
- Han M., Partin A.W., Zahurak M. et al. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol*. 2003;169:517–23.
- Roberts S.G., Blute M.L., Bergstralh E.J. et al. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001;76:576–81.
- Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–97.
- Guidelines on prostate cancer [Electronic resource]. A. Heidenreich [et al.]. European Association of Urology – 2012. Mode of access: [http://www.uroweb.org/fileadmin/tx\\_eaguidelines/2009/Full/Prostate\\_Cancer.pdf](http://www.uroweb.org/fileadmin/tx_eaguidelines/2009/Full/Prostate_Cancer.pdf). Date of access: 29.07.2012.
- Chybowski F.M. Keller J.J., Bergstralh E.J., Oesterling J.E. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991;145:313–18.
- Rhoden E.L., Torres O., Ramos G.Z. et al. Value of prostate specific antigen in predicting the existence of bone metastasis in scintigraphy. *Int. Braz. J Urol* 2003;29:121–26.
- Warren K.S., Chodak G.W., See W.A. Are bone scans necessary in men with low prostate specific antigen levels following localized therapy? *J Urol* 2006;176(1):70–3.
- Hirobe M., Takahashi A., Hisasue Shin-ichi et al. Bone scanning—who needs it among patients with newly diagnosed prostate cancer? *Jpn J Clin Oncol* 2007;37(10):788–92.
- Oesterling J.E., Martin S.K., Bergstralh E.J., Lowe F.C. The use of prostate specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269(1):57–60.
- Oesterling J.E. Prostate specific antigen. Its role in the diagnosis and staging of prostate cancer. *Cancer* 1995;75:1795–804.
- Lee C.T., Oesterling J.E. Using prostate-specific antigen to eliminate the staging radionuclide bone scan. *Urol Clin North Am* 1997;24:389–94.
- Akin O., Hricak H. Imaging of prostate cancer. *Radiol Clin N Am* 2007;45:207–22.
- Dotan Z.A., Bianco F.J. Jr., Rabbani F. et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005;23:1962–68.
- Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Минск, 2012.
- Pound Ch.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.
- Terris M.K., Klonecke A.S., McDougall I.R. et al. Utilization of bone scans in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 1991;32:1713–17.
- Cher M.L., Bianco F.J. Jr., Lam J.S., et al. Limited role of radionuclide bone scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998;160:1387–91.
- Kane C.J., Amling C.L., Johnstone P.A. et al. Limited value of bone scintigraphy and computed tomography in assessing biochemical failure after radical prostatectomy. *Urology* 2003;61:607–11.
- 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.
- D'Amico A.V., Chen M.H., Roehl K.A. et al. Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2004;351:125–35.
- 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.
- Халилов Э.Ш., Красный С.А. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения локализованного и местно-распространенного рака простаты. *Онкол журн* 2011;4:76–85.