

Плотность простатического специфического антигена как прогностический фактор безрецидивной выживаемости у больных локализованным раком предстательной железы, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение

А.Ю. Кнеев¹, М.И. Школьник¹, О.А. Богомолов¹, Н.Д. Вердиев², Г.М. Жаринов¹

¹ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70;

²ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт»; Россия, 195271 Санкт-Петербург, Кондратьевский пр-кт, 72, лит. А

Контакты: Алексей Юрьевич Кнеев alexmedspb@gmail.com

Введение. Рак предстательной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Комбинированная гормонолучевая терапия относится к основным методам радикального лечения рака предстательной железы. У 30 % мужчин возникает прогрессирование заболевания в течение 10 лет после радикального лечения.

Цель исследования – определение значимости плотности простатического специфического антигена (ПСА) в качестве предиктора безрецидивной выживаемости после перенесенного комбинированного гормонолучевого лечения у больных локализованным раком предстательной железы.

Материалы и методы. В целях оценки клинической и прогностической значимости параметра плотности ПСА проведено ретроспективное исследование результатов лечения 272 пациентов, перенесших комбинированную гормонолучевую терапию в период с января 1996 г. по декабрь 2016 г.

Результаты. Установлено прогностическое значение плотности ПСА у больных локализованным раком предстательной железы, получивших комбинированное гормонолучевое лечение. С помощью ROC-анализа определено пороговое значение показателя плотности ПСА – 0,376 нг/мл/см³, превышение которого связано со статистически значимым снижением уровня безрецидивной выживаемости. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила 0,711 (95 % доверительный интервал 0,653–0,764; $p < 0,0001$). Риск возникновения рецидива возрастал по мере увеличения показателя плотности ПСА.

Заключение. Плотность ПСА, обладая высокими показателями клинической и прогностической значимости, представляет собой надежный инструмент оценки риска возникновения рецидива рака предстательной железы у пациентов, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение.

Ключевые слова: рак предстательной железы, комбинированная гормонолучевая терапия, безрецидивная выживаемость, плотность простатического специфического антигена

Для цитирования: Кнеев А.Ю., Школьник М.И., Богомолов О.А. и др. Плотность простатического специфического антигена как прогностический фактор безрецидивной выживаемости у больных локализованным раком предстательной железы, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение. Онкоурология 2022;18(3):76–84. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-76-84

Prostate-specific antigen density as a predictor of recurrence-free survival following combined hormonal-radiation therapy of localized prostate cancer

A.Yu. Kneev¹, M.I. Shkol'nik¹, O.A. Bogomolov¹, N.D. Verdiev², G.M. Zharinov¹

¹A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

²Saint Petersburg Medical and Social Institute; Lit. A, 72 Kondrat'evskiy Prospekt, Saint Petersburg 195271, Russia

Contacts: Alexey Yurievich Kneev alexmedspb@gmail.com

Background. Prostate cancer is amongst one of the most prevalent cancers in men worldwide. Combined hormonal-radiation therapy has become a standard of care for localized prostate cancer definitive treatment. As many as 30 % of men are at risk for disease progression within 10 years following radical treatment.

Aim. To assess the significance of prostate-specific antigen (PSA) density as a predictor of recurrence-free survival following combined hormonal-radiation therapy in patients with localized prostate cancer.

Materials and methods. We conducted a retrospective study of 272 patients with clinically localized prostate cancer treatment results who received combined hormonal-radiation therapy between January 1996 and December 2016.

Results. On the basis of our study, we confirmed high prognostic value of PSA density among patients with localized prostate cancer who received combined hormonal-radiation treatment. We utilized ROC-analysis in order to determine the threshold value of the PSA density index – 0.376 ng/ml/cm³, exceeding of which was associated with statistically significant reduction in the recurrence-free survival rate. The area under the curve was 0.711 (95 % confidence interval 0.653–0.764; $p < 0.0001$). The risk of recurrence increased with rising of PSA density.

Conclusion. PSA density has proven to be a reliable tool for assessing the risk of prostate cancer recurrence among patients with localized prostate cancer who have undergone combined hormonal-radiation therapy.

Keywords: prostate cancer, combined hormonal-radiation therapy, recurrence-free survival, prostate-specific antigen density

For citation: Kneev A.Yu., Shkol'nik M.I., Bogomolov O.A. et al. Prostate-specific antigen density as a predictor of recurrence-free survival following combined hormonal-radiation therapy of localized prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):76–84. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-76-84

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Ежегодно в мире диагностируют около 1,6 млн случаев РПЖ, 366 тыс. мужчин погибают от данной патологии [1]. Упомянутое обстоятельство обуславливает необходимость дальнейшего совершенствования и оптимизации подходов к диагностике и лечению РПЖ.

Диагноз, как правило, строится на совокупности клинических и морфологических данных, таких как результаты пальцевого ректального исследования, гистологического исследования микропрепаратов, полученных в ходе мультифокальной биопсии предстательной железы (ПЖ), сывороточная концентрация простатического специфического антигена (ПСА), а также по данным, полученным при компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии органов малого таза [2]. В некоторых случаях первичная оценка распространенности опухолевого процесса может быть дополнена методами радионуклидной диагностики. Сочетание указанных критериев с незначительными отличиями лежит в основе большинства алгоритмов стратификации пациентов с РПЖ по группам риска прогрессирования [3–5].

К основным вариантам лечения локализованного РПЖ относят радикальную простатэктомию и дистанционную лучевую терапию (ДЛТ)/комбинированную гормонотерапию. Несмотря на высокую эффективность указанных подходов к терапии, приблизительно 30 % мужчин сталкиваются с рецидивом заболевания в течение 10 лет после радикального лечения [6–8].

Столь высокая частота наступления рецидивов отчасти может быть обусловлена недостатками существующих алгоритмов стратификации пациентов с РПЖ по группам риска прогрессирования. Несмотря на то что совокупность клинико-патологических параметров, применяемых на практике, как правило, обеспечивает приемлемую стратификацию риска, она не всегда отвечает требованиям современной медицины. Например, нередко у пациентов, изначально отнесенных к группе низкого риска, по результатам радикальной простатэктомии выявляются так называемые морфологические факторы риска прогрессирования (ухудшение клинической стадии, снижение гистологической дифференцировки опухоли, а также вовлечение регионарных лимфатических узлов в опухолевый процесс), что может отрицательно влиять на прогноз заболевания [9].

Внедрение в современную клиническую практику новых маркеров прогрессирования РПЖ потенциально может положительно повлиять на выбор наиболее оптимальных подходов к лечению и оценке риска наступления рецидива.

Плотность ПСА (пПСА) играет важную роль в определении показаний к выполнению биопсии ПЖ [10]. Однако значение данного фактора в оценке риска наступления рецидива у пациентов, перенесших комбинированную гормонотерапию по поводу локализованного РПЖ, до сих пор однозначно не установлено в связи с ограниченным числом исследований, направленных на изучение данного вопроса.

Цель исследования — определение значимости параметра пПСА в качестве предиктора безрецидивной

выживаемости (БРВ) после комбинированного гормонолучевого лечения у больных локализованным РПЖ.

Материалы и методы

Нами было проведено ретроспективное исследование результатов лечения более 5500 пациентов, перенесших комбинированную гормонолучевую терапию в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова в период с января 1996 г. по декабрь 2016 г. В исследование вошли пациенты с локализованным РПЖ (сT1–2N0M0), которые находились под динамическим наблюдением и в отношении которых имелась вся необходимая информация. Объем выборки составил 272 пациента.

Диагноз устанавливался на основании результатов пальцевого ректального исследования, трансректального ультразвукового исследования ПЖ либо магнитно-резонансной томографии органов малого таза, а также гистологического исследования микропрепаратов, полученных в ходе биопсии ПЖ. Для оценки наличия отдаленных метастазов пациентам выполнялись рентгенография легких, остеосцинтиграфия. За наступление рецидива РПЖ принималось повышение уровня сывороточного ПСА более 2 нг/мл от надира.

Плотность ПСА рассчитывалась как отношение исходной концентрации сывороточного ПСА (нг/мл) к объему ПЖ (см³).

Всем пациентам проводилась комбинированная гормонолучевая терапия. Медиана суммарной очаговой дозы на область органа-мишени (ПЖ и семенные пузырьки) составила 73,0 (межквартильный размах (IQR) 71,0–75,0) Гр. Гормональная терапия проводилась агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона и/или антиандрогенными препаратами. Части пациентов в целях достижения кастрационного уровня тестостерона была выполнена двусторонняя орхиэктомия.

Статистический анализ проводили с применением пакета программ статистической обработки данных MedCalc, версия 19.1.3. (2019) (MedCalc Software Ltd, Acaciaaan 22, 8400, Бельгия). Для характеристики интервальных переменных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (s), для характеристики порядковых и интервальных переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, — медиану (Me) и IQR (1-й и 3-й квартили). Для оценки нормальности распределения применяли тест Колмогорова–Смирнова. Для оценки различий групп с нормальным распределением признака использовали t-критерий Стьюдента. Для оценки различий между группами, не подчинявшихся нормальному распределению, — U-критерий Манна–Уитни, χ^2 -критерий Пирсона и точный критерий Фишера. В целях определения порогового значения пПСА, делящего выборку на группы, значимо различающиеся по показателям

выживаемости, применяли метод ROC-анализа. Безрецидивную выживаемость оценивали с помощью построения таблиц дожития методом Каплана–Майера, сравнение проводили с использованием критерия *log-rank*. При оценке влияния совокупности факторов на выживаемость применяли регрессионную модель пропорциональных рисков Кокса.

Результаты

На начальном этапе проведена сравнительная оценка групп в зависимости от факта наступления рецидива после комбинированной гормонолучевой терапии. Характеристика исследуемых групп представлена в табл. 1. В связи с тем что за время наблюдения число больных с рецидивом РПЖ не превысило 50 %, медиана наблюдения не достигнута. Среднее время наблюдения составило 256,43 (95 % доверительный интервал (ДИ) 244,58–268,27) мес. За время наблюдения рецидив РПЖ зафиксирован у 52 (19,12 %) пациентов. Группы статистически достоверно различались по возрасту, времени наблюдения, показателям исходной концентрации сывороточного ПСА, времени удвоения ПСА и пПСА. Сумма баллов по шкале Глисона была определена у 200 пациентов. Низкодифференцированные опухоли достоверно чаще выявлялись у больных с рецидивом РПЖ, высокодифференцированные опухоли — у больных без рецидива.

Далее с помощью ROC-анализа установлено пороговое значение признака, превышение которого было связано со статистически достоверным снижением показателей БРВ. Для этого использовали метод ROC-анализа (рис. 1, табл. 2).

Согласно полученным данным, оптимальное значение признака, при котором показатель пПСА соответствует 0,376 нг/мл/см³, находилось на уровне чувствительности и специфичности 65,38 и 72,27 % соответственно.

В дальнейшем мы использовали данное значение признака для разделения больных на группы низкой и высокой пПСА (табл. 3).

Из результатов сравнительного анализа следует, что у больных группы низкой пПСА достоверно чаще выявлялся высокодифференцированный РПЖ. Исходная концентрация сывороточного ПСА была достоверно ниже в группе низкой пПСА. Также мы продемонстрировали, что с увеличением показателя пПСА время удвоения ПСА сокращалось.

Проведено сравнение показателей БРВ в группах низкой и высокой пПСА. Результаты представлены на рис. 2.

В связи с тем что за период наблюдения кумулятивная доля больных с рецидивом не превысила 50 %, медиана БРВ не достигнута. Средняя БРВ в группе низкой пПСА составила 264,86 (95 % ДИ 255,33–274,39) мес, в группе высокой пПСА — 234,43 (95 % ДИ 217,06–251,80) мес. В группах низкой и высокой пПСА

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с учетом показателей безрецидивной выживаемости

Table 1. Patient characteristics in relation to recurrence-free survival

Показатель Parameter	Пациенты с рецидивом (n = 52) Patients with recurrence (n = 52)	Пациенты без рецидива (n = 220) Patients without recurrence (n = 220)	p
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	63,62 (58,75–68,54)	67,79 (62,29–72,12)	<0,05 ¹
Медиана времени наблюдения (IQR), мес Median follow-up (IQR), months	51,02 (22,31–79,28)	171,53 (147,17–226,27)	0,0001 ¹
Медиана концентрации ПСА (IQR), нг/мл Median PSA concentration (IQR), ng/ml	21,85 (16,00–36,40)	15,69 (9,73–26,00)	0,0005 ¹
Медиана плотности ПСА (IQR), нг/мл/см ³ Median PSA density (IQR), ng/ml/cm ³	0,74 (0,42–1,48)	0,41 (0,22–0,72)	0,0001 ¹
Медиана времени удвоения ПСА (IQR), мес Median PSA doubling time (IQR), months	10,35 (3,15–38,33)	36,66 (12,70–48,10)	0,01 ¹
Сумма баллов по шкале Глисона, n (%): Gleason score, n (%):			0,0012 ²
<7	7 (13,46)	93 (42,27)	0,00005 ³
7	15 (28,84)	53 (24,09)	>0,05 ⁴
>7	13 (25,0)	19 (8,63)	0,001 ⁴
неизвестно unknown	17 (32,69)	55 (25,0)	>0,05 ⁴
Локальное облучение, медиана суммарной очаговой дозы (IQR), Гр Local irradiation, median total dose (IQR), Gy	72,00 (72,00–74,00)	73,00 (71,00–73,00)	>0,05 ¹

¹U-критерий Манна–Уитни.

²Тест Кокрана–Армитиджа для тренда.

³Точный критерий Фишера.

⁴Критерий χ^2 Пирсона.

Примечание. IQR – межквартильный размах; ПСА – простатический специфический антиген.

¹Mann–Whitney U test.

²Cochran–Armitage test for trend.

³Fisher's exact test.

⁴Pearson's χ^2 test.

Note. IQR – interquartile range; PSA – prostate specific antigen.

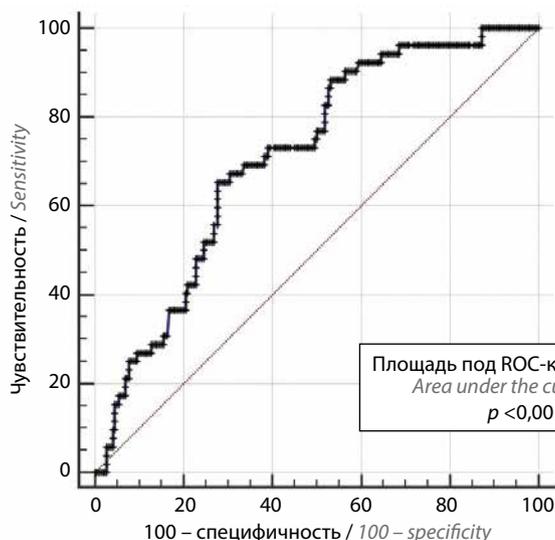


Рис. 1. ROC-кривая плотности простатического специфического антигена

Fig. 1. ROC-curve of prostate-specific antigen density

Таблица 2. Характеристика ROC-кривой

Table 2. ROC-curve characteristics

Площадь под ROC-кривой Area under the curve	Стандартная ошибка Standard error	<i>p</i>	Оптимальный критерий Optimal criteria	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
0,711	0,0364	<0,0001	0,376	0,246–0,462

Таблица 3. Характеристика пациентов и опухолевого процесса с учетом плотности ПСА

Table 3. Patient and tumor process parameters according to PSA density

Показатель Parameter	Высокая плотность ПСА (<i>n</i> = 165) High PSA density (<i>n</i> = 165)	Низкая плотность ПСА (<i>n</i> = 107) Low PSA density (<i>n</i> = 107)	<i>p</i>
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	66,75 (60,92–70,77)	68,50 (62,75–72,43)	<0,05 ¹
Медиана времени наблюдения (IQR), мес Median follow-up (IQR), months	160,30 (107,30–227,03)	161,33 (140,20–183,70)	>0,05 ¹
Медиана концентрации ПСА (IQR), нг/мл Median PSA concentration (IQR), ng/ml	23,85 (16,15–33,50)	10,00 (6,82–13,92)	<0,0001 ¹
Медиана времени удвоения ПСА (IQR), мес Median PSA doubling time (IQR), months	23,53 (8,37–40,00)	40,00 (24,96–65,84)	<0,001 ¹
Сумма баллов по шкале Глисона, <i>n</i> (%): Gleason score, <i>n</i> (%):			<0,0001 ²
<7	35 (21,21)	65 (60,74)	<0,0001 ³
7	51 (30,9)	17 (15,88)	0,005 ³
>7	23 (13,93)	9 (8,41)	>0,05 ⁴
неизвестно unknown	56 (33,93)	16 (14,95)	0,0005 ³
Локальное облучение, медиана суммарной очаговой дозы (IQR), Гр Local irradiation, median total dose (IQR), Gy	73,00 (71,00–73,00)	73,00 (71,00–75,00)	>0,05 ¹

¹U-критерий Манна–Уитни.

²Тест Кокрана–Армитиджа для тренда.

³Критерий χ^2 Пирсона.

⁴Точный критерий Фишера.

Примечание. ПСА – простатический специфический антиген; IQR – межквартильный размах.

¹Mann–Whitney U test.

²Cochran–Armitage test for trend.

³Pearson's χ^2 test.

⁴Fisher's exact test.

Note. PSA – prostate specific antigen; IQR – interquartile range.

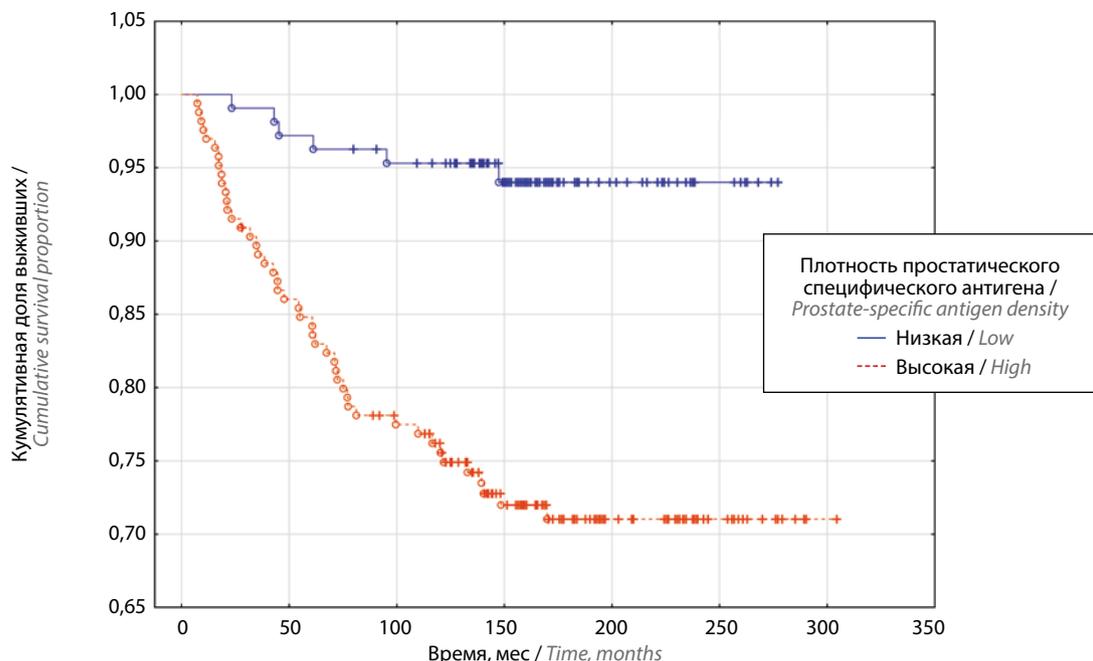


Рис. 2. Безрецидивная выживаемость с учетом плотности простатического специфического антигена
Fig. 2. Recurrence-free survival rate according to the prostate-specific antigen density

Таблица 4. Результаты многофакторного анализа
Table 4. Multivariate analysis results

Показатель Parameter	b	SE	Тест Вальда Wald test	p	Exp (b)	95 % доверительный интервал для Exp (b) Exp (b) 95 % confidence interval
Высокая плотность простатического специфического антигена High prostate specific antigen density	2,201	1,078	4,166	0,0412	9,041	1,091–74,899
Сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 Gleason score ≥ 8	2,870	1,228	5,461	0,0194	17,643	1,588–195,905

5-летняя БРВ составила $97,2 \pm 1,6$ и $84,2 \pm 2,8$ %, 10-летняя БРВ – $95,3 \pm 2,0$ и $76,2 \pm 3,3$ % соответственно.

Таким образом, результаты однофакторного анализа свидетельствуют в пользу того, что пациенты с меньшим значением пПСА демонстрировали лучшие показатели БРВ. Различия носили статистически достоверный характер ($\log\text{-rank } p < 0,0001$).

С помощью модели пропорциональных рисков Кокса проведен анализ БРВ в группе больных локализованным РПЖ. В качестве переменных прогноза учитывали признаки, оказывающие наибольшее влияние на показатели БРВ по результатам однофакторного анализа: возраст, исходная концентрация сывороточного ПСА, время удвоения ПСА, пПСА, гистологическая дифференцировка опухоли.

По результатам анализа установлено, что независимыми прогностическими факторами, оказывавшими влияние на БРВ, были высокая пПСА и сумма баллов по шкале Глисона ≥ 8 (табл. 4). Относительный риск наступления рецидива опухоли у больных локализованным РПЖ с высокой пПСА возрастал в 9,041 раза (95 % ДИ 1,091–74,899). Результаты носили статистически достоверный характер ($p = 0,0002$).

Обсуждение

Заболеваемость РПЖ существенно возросла с внедрением в программу скрининга анализа сывороточного ПСА [11, 12]. По разным оценкам, комбинированному гормонотерапевтическому воздействию подвергаются до половины всех пациентов с РПЖ [13, 14]. С учетом того что многие

из них сталкиваются с прогрессированием заболевания, существует высокая потребность в определении маркеров РПЖ, способных точно прогнозировать характеристики опухолевого процесса и потенциальные исходы лечения [15].

Плотность ПСА изначально нашла применение в области определения показаний к выполнению биопсии ПЖ. В частности, пПСА выше 0,15 нг/мл/см³ может указывать на высокий риск РПЖ, а более низкие значения, как правило, характеризуются наличием доброкачественного процесса [16].

В настоящее время доступно незначительное число исследований, направленных на определение роли пПСА в качестве прогностического фактора БРВ больных локализованным РПЖ, которые были подвергнуты ДЛТ.

I. Agef и соавт. оценили влияние пПСА на показатели БРВ у 205 пациентов с локализованным и местно-распространенным РПЖ после ДЛТ. Авторы установили, что превышение пПСА >0,3 нг/мл/см³ сопровождалось статистически значимым увеличением риска наступления биохимического рецидива. В то же время результаты многофакторного анализа не подтвердили прогностическую значимость данного параметра в качестве независимого предиктора риска наступления рецидива РПЖ [17].

A.C. Ingenito и соавт. изучали роль ПСА, пПСА и суммы баллов по шкале Глисона в качестве предикторов биохимического рецидива у 175 пациентов, перенесших ДЛТ. Было установлено, что только гистологическая дифференцировка опухоли оказывала независимое влияние на риск наступления биохимического рецидива в исследуемой когорте пациентов. Важным недостатком работы является разнородный характер исследуемой группы, поскольку помимо пациентов с локализованными формами РПЖ значимую часть выборки (40,6 %) составили пациенты с местно-распространенными формами заболевания. Также заслуживает упоминания тот факт, что рецидив РПЖ констатировался в случае повышения уровня сывороточного ПСА на 1 нг/мл от надира, что не соответствует современным стандартам [18].

D'Amico и соавт. изучали прогностическую значимость основных клиничко-морфологических параметров (ПСА, пПСА, суммы баллов по шкале Глисона, расчетного объема опухолевой ткани) в качестве предикторов БРВ у 175 пациентов с РПЖ, перенесших ДЛТ. Они установили, что только расчетный объем и гистологическая характеристика опухоли оказывали независимое влияние

на риск наступления биохимического рецидива [19]. При этом, как и в вышеупомянутых работах, к слабым сторонам публикации стоит отнести неоднородный характер исследуемой когорты пациентов, а также сравнительно короткий период наблюдения (медиана наблюдения не превышала 14 мес).

Прогностическая роль пПСА в качестве предиктора БРВ также не получила подтверждения в исследовании V.W. Coen и соавт. с участием 186 пациентов, перенесших ДЛТ по поводу локализованного РПЖ. Авторы установили, что только исходная концентрация сывороточного ПСА и степень дифференцировки опухоли являются независимыми предикторами наступления биохимического рецидива [20]. Однако относительно малый размер исследуемой группы, существенную часть которой (26,1 %) составляли пациенты с местно-распространенными формами РПЖ, а также короткий период наблюдения (медиана 20 мес) не позволяют с уверенностью экстраполировать полученные данные на условия современной клинической практики.

Обобщая основные итоги анализа профильных научных публикаций, стоит отметить отсутствие единых взглядов специалистов на роль пПСА в качестве предиктора биохимического рецидива у больных локализованным РПЖ, перенесших ДЛТ. При этом к основным недостаткам приведенных работ следует отнести неоднородный характер исследуемых групп пациентов, отсутствие общепринятого подхода к определению наступления биохимического рецидива, а также сравнительно короткий период наблюдения.

В настоящем исследовании на большой когорте больных, получивших лечение по единым протоколам в условиях одного центра, при длительном периоде наблюдения мы продемонстрировали, что пПСА является независимым предиктором наступления рецидива у пациентов с локализованным РПЖ, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение.

Заключение

Полученные результаты позволяют предполагать, что пПСА является надежным инструментом оценки риска наступления рецидива среди больных локализованным РПЖ, перенесших комбинированное гормонолучевое лечение. Определение пПСА в повседневной клинической практике может положительно отразиться на результатах лечения больных с профильной патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rider J.R., Wilson K.M., Sinnott J.A. et al. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol* 2016;70(6):974–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.03.027
2. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации RUSSCO 2021;10(3s2–1):556–72. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A. et al. Practical Guidelines for Prostate Cancer Drug Treatment. *Zlokachestvennyye opukholi. Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO = Malignant tumors. RUSSCO Practical Guidelines 2021;10(3s2–1):556–72. (In Russ.)*. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33
3. Cornford P., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2020 Update: treatment of relapsing and metastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(2):263–82. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.046
4. Parker C., Gillessen S., Heidenreich A. et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v69–77. DOI: 10.1093/annonc/mdv222
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN®) clinical practice guidelines in oncology. Prostate cancer, version 2.2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
6. Hull G.W., Rabbani F., Abbas F. et al. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167(2 Pt 1):528–34. DOI: 10.1097/00005392-200202000-00018
7. 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(2):517–23. DOI: 10.1097/01.ju.0000045749.90353.c7
8. Mottrie A., De Naeyer G., Novara G. et al. Robotic radical prostatectomy: a critical analysis of the impact on cancer control. *Curr Opin Urol* 2011;21(3):179–84. DOI: 10.1097/MOU.0b013e328344e53e
9. Park J.S., Koo K.C., Choi I.Y. et al. Stratification based on adverse laboratory/pathological features for predicting overall survival in patients undergoing radical prostatectomy: a K-CaP registry-based analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(45):e17931. DOI: 10.1097/MD.00000000000017931
10. Bruno S.M., Falagarino U.G., d’Altilia N. et al. PSA density help to identify patients with elevated PSA due to prostate cancer rather than intraprostatic inflammation: a prospective single center study. *Front Oncol* 2021;11:693684. DOI: 10.3389/fonc.2021.693684
11. Catalona W.J., Smith D.S., Ratliff T.L. et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med* 1991;324(17):1156–61. DOI: 10.1056/NEJM199104253241702
12. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer Statistics, 2017. *CA Cancer J Clin* 2017;67(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21387
13. Delaney G., Jacob S., Featherstone C., Barton M. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2005;104(6):1129–37. DOI: 10.1002/cncr.21324
14. Begg A.C., Stewart F.A., Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs. *Nat Rev Cancer* 2011;11(4):239–53. DOI: 10.1038/nrc3007
15. Kupelian P.A., Mahadevan A., Reddy C.A. et al. Use of different definitions of biochemical failure after external beam radiotherapy changes conclusions about relative treatment efficacy for localized prostate cancer. *Urology* 2006;68(3):593–8. DOI: 10.1016/j.urology.2006.03.075
16. Mottet N., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2021;79(2):243–62. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.09.042
17. Aref I., Eapen L., Agboola O. et al. Is prostate specific antigen density an important prognostic indicator for patients with prostate cancer treated with external beam therapy? *Br J Radiol* 1998;71(848):868–71. DOI: 10.1259/bjr.71.848.9828800
18. Ingenito A.C., Ennis R.D., Hsu I.C. et al. Re-examining the role of prostate-specific antigen density in predicting outcome for clinically localized prostate cancer. *Urology* 1997;50(1):73–8. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00202-1
19. D’Amico A.V., Propert K.J. Prostate cancer volume adds significantly to prostate-specific antigen in the prediction of early biochemical failure after external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(2):273–9. DOI: 10.1016/0360-3016(95)02389-5
20. Corn B.W., Hanks G.E., Lee W.R. et al. Prostate specific antigen density is not an independent predictor of response for prostate cancer treated by conformal radiotherapy. *J Urol* 1995;153(6):1855–9. DOI: 10.1016/S0022-5347(01)67331-2

Вклад авторов

А.Ю. Кнеев: написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;
М.И. Школьник: разработка дизайна исследования, техническое редактирование рукописи;
О.А. Богомолов: анализ полученных данных;
Н.Д. Вердиев: техническое редактирование текста, обзор публикаций по теме статьи;
Г.М. Жаринов: получение данных для анализа.

Authors’ contributions

A.Yu. Kneev: article writing, reviewing of publications of the article’s theme;
M.I. Shkol’nik: developing the research design, technical text editing;
O.A. Bogomolov: data analysis;
N.D. Verdiev: technical text editing, reviewing of publications of the article’s theme;
G.M. Zharinov: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Ю. Кнеев / A.Yu. Kneev: <https://orcid.org/0000-0002-5899-8905>
М.И. Школьник / M.I. Shkol’nik: <https://orcid.org/0000-0003-0589-7999>
О.А. Богомолов / O.A. Bogomolov: <https://orcid.org/0000-0002-5860-9076>
Н.Д. Вердиев / N.D. Verdiev: <https://orcid.org/0000-0002-4365-6064>
Г.М. Жаринов / G.M. Zharinov: <https://orcid.org/0000-0002-6034-2040>

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

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

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» Минздрава России. Протокол 02-09/2021 от 30.09.2021.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of A.M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Health of Russia. Protocol 02-09/2021 dated 30.09.2021.