

«Спасительные» методы лечения рака предстательной железы после радикальной терапии

«Salvage» Therapy Methods after Radical Prostatectomy

A. V. Sivkov, V. Muraviev,
N. G. Keshishev, I. A. Shaderkin,
O. V. Shkabko

Currently, there is increasing incidence of prostate cancer and the percentage of detection of the disease in the early stages of the disease, which allows us to apply the radical methods of treatment. But there is a certain percentage of local recurrence of the disease after radical treatment that requires salvage therapy for prostate cancer.

Objective: To determine local recurrence after radical treatment of prostate cancer, to identify diagnostic algorithm of local recurrence, to choose options of local recurrence of prostate cancer (PCa) management. **Materials and methods:** Publications on results of radical prostatectomy (RPE), radiation therapy, HIFU and cryoablation as a salvage option after RPE were analyzed.

Results: Criteria for differentiation of local recurrence from general: after surgery PSA growth time, PSA increment velocity, stage and Gleason sum. For local recurrence confirmation urethrovessical anastomosis suspicious areas biopsy is recommended. Following salvage options were analyzed: salvage beam therapy (sBTh), salvage radical prostatectomy (sRPE), salvage high dose brachytherapy (sHDBTh) and salvage cryotherapy (sCTh).

Resume: In local recurrence after RPE sBTh seems more reasonable, HIFU and cryoablation are promising techniques. In local recurrence after beam therapy sRPE is scientifically proven option. Ablative methods and sHDBTh are promising techniques, but more long-term results are needed. In local recurrence after brachytherapy sRPE, sHDBTh and HIFU are possible. Long-term results and more experience are required.

*А.В. Сивков, В. Муравьев, Н.Г. Кешисhev, И.А. Шадеркин,
О.В. Шкабко*

*НИИ урологии Минздравсоцразвития, ²Urology Division/Department
of Surgery University of Cincinnati College of Medicine*

В России отмечается рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ). Так, в 1998-2008 гг. заболеваемость РПЖ на 100 000 населения возросла с 15,28 до 33,69, т.е. на 120,5%. [1]. Из-за активного внедрения в повседневную практику определения уровня ПСА [2, 3], осведомленности населения, наличия программ раннего выявления рака предстательной железы, увеличивается процент выявления заболеваний в ранней стадии (T1-2) [4, 5]. Этот факт позволяет пациентам предложить радикальные методы лечения рака предстательной железы: радикальная простатэктомия (РПЭ), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), брахитерапия, новые аблятивные технологии (HIFU-терапия, криотерапия, фотодинамическая терапия, лазерная абляция и др.).

Однако каждый из этих методов радикального лечения имеет свой процент рецидивирования рака предстательной железы. На первых этапах диагностики рецидива мы можем говорить лишь только о биохимическом рецидиве рака простаты.

Понятие «биохимический рецидив» отличается при различных методах радикального лечения РПЖ. Согласно международному

консенсусу [6, 7], два последовательных повышения уровня ПСА после РПЭ, равных или выше 0,2 нг/мл, свидетельствуют о биохимическом рецидиве заболевания. Некоторые авторы оспаривают эти данные, указывая на другой пороговый уровень – 0,4 нг/мл для более точного выделения группы больных с высоким риском клинической прогрессии заболевания [8]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, повышение уровня ПСА после РПЭ более чем на 0,2 нг/мл свидетельствует о наличии рецидива основного заболевания [9].

До недавнего времени, согласно рекомендации ASTRO 1996 г. [10], определение биохимического рецидива после лучевой терапии подразумевало 3 последовательных повышения уровня ПСА. В 2006 г. конференция по пересмотру консенсуса RTOG-ASTRO дала новое определение биохимического рецидива после лучевого лечения – это рост уровня ПСА на 2 нг/мл и выше после достижения минимального уровня маркера [11]. Такого же мнения придерживаются специалисты Европейской ассоциации урологов [9].

Относительно HIFU или криотерапии были использованы различные определения биохимического

рецидива [12]. Большинство из них основывалось на повышении уровня ПСА выше 1 нг/мл.

Для выработки дальнейшей тактики лечения биохимического рецидива РПЖ необходимо дифференцировать местный рецидив заболевания от генерализации процесса.

Местный рецидив или генерализация процесса в течение 10 лет после ДЛТ или РПЭ у больных, получавших лечение второй линии в течение 5 лет после первичного лечения, имеет место у 27-53% и 16-35% соответственно [13-18].

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, критериями отличия местного рецидива от генерализованного после РПЭ является время повышения ПСА после вмешательства, время удвоения ПСА, скорость прироста ПСА, патоморфологическая стадия и показатель по шкале Глисона. Так, при местном рецидиве у 80% больных наблюдается подъем уровня ПСА более чем на 0,2 нг/мл через 3 года, время удвоения ПСА – ≥ 11 месяцев, дифференцировка опухоли по шкале Глисона – ≤ 6 и стадия \leq pT3a, pN0, pTx R1.

Критериями системного прогрессирования более чем у 80% больных являются: повышение уровня ПСА менее чем через 1 год после хирургического вмешательства, время удвоения ПСА – 4-6 месяцев, дифференцировка опухоли по шкале Глисона – 8-10, стадия pT3b, pTx pN1.

По нашему мнению, для подтверждения местного рецидива заболевания показана биопсия в области уретро-везикального анастомоза и участков, подозрительных на местный рецидив РПЖ.

Согласно рекомендациям ASTRO [19], при наличии у больного биохимического рецидива после проведения ДЛТ выполнение биопсии предстательной железы не показано. Тем не менее, при планировании «спасительной» терапии у больных с уровнем ПСА выше минимального значения, достигнутого после проведения ДЛТ, биопсия является

обязательным условием [20-22]. При планировании данного метода терапии общепризнанной является выжидательная тактика на протяжении 18 месяцев после проведения ДЛТ, брахитерапии, криодеструкции предстательной железы или HIFU.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов, критериями местного рецидива после лучевой терапии являются: наличие злокачественных клеток при биопсии через 18 месяцев и более после начала лучевой терапии; подъем ПСА более чем на 2 нг/мл от достигнутого уровня; отсутствие метастатического поражения при КТ (МРТ) и остеосцинтиграфии [9].

После верификации диагноза встает вопрос о возможных вариантах лечения рецидива РПЖ. Такое лечение называется лечением второй линии, «спасительной» или сальважной терапией РПЖ.

Необходимо различать следующие методы терапии местного рецидива РПЖ: «спасительная» дистанционная лучевая терапия (СДЛТ), «спасительная» радикальная простатэктомия (СРПЭ), «спасительная» высокодозная брахитерапия (СВБТ), «спасительная» HIFU-терапия и «спасительная» криотерапия (СКрТ).

«СПАСИТЕЛЬНАЯ» ДИСТАНЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ (СДЛТ)

После РПЭ

Основываясь на многочисленных исследованиях по проведению лучевой терапии у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ, следует принимать во внимание множество факторов, которые способствуют определению наиболее рационального метода терапии: динамического наблюдения, ДЛТ или гормонального лечения. Как показывают многочисленные исследования, в том числе и с высоким уровнем доказательности, уровень ПСА на момент диагностики рецидива основного забо-

левания является важным фактором прогноза отдаленных результатов лучевой терапии [23-31]. В исследованиях [23, 24] также было показано, что при уровне ПСА до начала проведения ДЛТ $< 2,5$ нг/мл показатели выживаемости составляют 53 и 76%, а при уровне ПСА $> 2,5$ нг/мл – только 8 и 26% соответственно. По данным исследования Format и соавт. [25], безрецидивная выживаемость больных с наличием биохимического рецидива после РПЭ составляет 83% при уровне ПСА $< 2,0$ нг/мл и только 33% – при уровне ПСА $> 2,0$ нг/мл до начала проведения ДЛТ. По данным другого исследования [26], показатели выживаемости без признаков прогрессирования составляют 58% при уровне ПСА $< 1,0$ нг/мл и 21% – у больных при уровне ПСА $> 1,0$ нг/мл.

Основываясь на рекомендации ASTRO, доза облучения на ложе предстательной железы у больных с биохимическим рецидивом после РПЭ при уровне ПСА $< 1,5$ нг/мл должна быть не менее 64 Гр [11]. Полученные данные подкреплены результатами других исследований [27-29], показавших существенные различия показателей 5-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных, получавших «спасительную» лучевую терапию при выявлении только биохимического или местного рецидива в виде пальпируемых узловых образований после РПЭ.

Результаты крупного рандомизированного исследования SWOG 8974, перед которым стояла цель установить, улучшает ли отдаленные результаты терапии проведение немедленной адъювантной ДЛТ на ложе предстательной железы у больных в группе РПЖ высокого риска, показали, что у пациентов с уровнем ПСА $\leq 0,2$ нг/мл безрецидивная выживаемость составляет 77% [28]. У больных с уровнем ПСА 0,2-1,0 нг/мл и > 1 нг/мл показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили соответственно 34 и 0%. Вышеприведенные данные свидетельствуют о том, что адъ-

Таблица 1. Осложнения после СРПЭ и РПЭ

Осложнения	После СРПЭ	После РПЭ
Стриктура уретро-везикального анастомоза	1-26%	0,2-3%
Повреждение прямой кишки	1-2%	0%
Недержание мочи	56%	43%
Острая задержка мочеиспускания	1-10%	0,2-0,3%
Инфекционные осложнения	2%	0%

ювантная ДЛТ ложа предстательной железы эффективна даже в группе больных высокого риска, тем не менее терапевтический эффект более значим в подгруппе пациентов с невысоким уровнем ПСА.

В исследовании Stephenson и соавт. [29] произведена оценка прогностических моделей с целью прогнозирования результатов лучевой терапии. Исследуемая группа включала в себя 1603 больных с биохимическим рецидивом после РПЭ, получавших лечение в 17 Североамериканских центрах. Авторы установили статистически значимую взаимосвязь между уровнем ПСА во время проведения облучения и эффективностью проводимой терапии: 6-летняя выживаемость без биохимического рецидивирования составляла 48% в подгруппе больных с уровнем ПСА < 0,5 нг/мл и 40, 28 и 18% в подгруппах с ПСА 0,51-1,0; 1,01-1,5 и > 1,5 нг/мл соответственно.

В исследовании, опубликованном в журнале Urology в 1999 г., Egawa и соавт. [30] представили данные о показателях 5-летней биохимической безрецидивной и общей выживаемости, которые составили 69 и 96% в группе с отсутствием патологии при пальцевом ректальном исследовании, по сравнению с 45 и 78% в подгруппе с пальпируемыми образованиями соответственно. Тем не менее, в связи с отсутствием результатов крупных рандомизированных исследований, а также длительного периода наблюдения влияние данного факта на показатели отдаленной выживаемости больных остается неясным.

После HIFU-терапии

Pasticier G. в 2008 году описал использование СДЛТ после HIFU-терапии РПЖ. 45-ти пациентам была

выполнена СДЛТ, причем у 13-ти пациентов СДЛТ сочеталась с гормональной терапией. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива в группе пациентов, подвергшихся монотерапии СДЛТ (всего 32 пациента), составила 64% [32].

«СПАСИТЕЛЬНАЯ» РПЭ

После ДЛТ

Пятилетняя выживаемость без прогрессии после СРПЭ составляет 47-65%, тогда как 10-летняя выживаемость – 30-43%. Пятилетняя раковоспецифическая выживаемость составляет 90-93%, 10-летняя – 70-77%. Стоит отметить, что прогрессия заболевания также зависит от уровня ПСА перед «спасительной» РПЭ. Так, при уровне ПСА < 4, 4-10 и более 10 нг/мл выживаемость без биохимического рецидива составляет 86%, 55% и 37% соответственно [33-35].

Сравнивая результаты СРПЭ и РПЭ через 3 месяца, были выявлены следующие осложнения: стриктура уретро-везикального анастомоза (1-26% при СРПЭ против 0,2-3% при РПЭ), повреждение прямой кишки (1-2% при СРПЭ против 0% при РПЭ), недержание мочи (56% при СРПЭ против 43% при РПЭ), острая задержка мочеиспускания (1%-10% при СРПЭ против 0,2-0,3% при РПЭ), инфекционные осложнения (абсцесс в области анастомоза – 2% при СРПЭ против 0% при РПЭ) [35] (таблица 1).

После HIFU-терапии, брахитерапии

Liatsikos E. и соавт. в своей работе сообщают о 12 случаях выполнения «спасительной» экстрAPERитонеоскопической простатэктомии после ДЛТ (6 пациентов), брахитерапии (2 пациента) и HIFU-терапии (4 пациента). Период наблюдения

составлял 20 месяцев. Средняя продолжительность операции составила 153 минуты, средний установленный объем кровопотери – 238 мл, время нахождения уретрального катетера в послеоперационном периоде – 7,2 дней. Авторы отметили отсутствие осложнений во время операции и в послеоперационном периоде. У 10 пациентов сохранялось полное удержание мочи, у 2-х пациентов отмечено недержание мочи. Данных о состоянии эректильной функции и уровне ПСА после вмешательства не сообщается [36].

После криотерапии РПЖ

Grampsas S.A. и соавт. в 1995 году сообщили о 6-ти пациентах, которым была выполнена СРПЭ после криотерапии РПЖ. Авторы отмечают, что через 12 месяцев наблюдения все пациенты были живы, и не отмечено прогрессии заболевания по уровню ПСА [37].

«СПАСИТЕЛЬНАЯ» ВЫСОКОДОЗНАЯ БРАХИТЕРАПИЯ (СВБТ) ПОСЛЕ ДЛТ И ПЕРМАНЕНТНОЙ БРАХИТЕРАПИИ

В настоящее время определены показания к выполнению СВБТ. Данный метод лечения можно выполнять пациентам с необструктивным типом мочеиспускания, у которых время удвоения ПСА превышает 6 месяцев, сумма баллов по Глиссону – ≤ 6, уровень ПСА – менее 10 нг/мл и время предполагаемой продолжительности жизни превышает 5 лет [38].

По данным Grado и соавторов анализ 49 пациентов с местным рецидивом после ДЛТ показывал, что трехлетняя выживаемость без биохимического рецидива после выполнения СВБТ составила 48%, пятилетняя – 34%. При этом автор обращает внимание на то, что после СВБТ при достижении ПСА менее 0,5 нг/мл выживаемость без биохимического рецидива намного лучше – 77% через 3 года и 56% через 5 лет [39].

Lee H.K. в 2008 году опубликовал

Таблица 2. Результаты СКрТ после ДЛТ [44]

Автор	Количество пациентов	Медина наблюдения (мес.)	Порог оценки биохимического рецидива	Выживаемость без биохимического рецидива (%)		
				Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
de la Taille et al.	43	22 (1-54)	< 0,1	66 (все группы риска)		
Chin et al.	118	19 (3-54)	< 0,5	Нет данных	Нет данных	34
Ghafar et al.	38	21 (3-37)	Nadir + 0,3	74 (все группы риска)		
Han et al.	18	12 (нет данных)	< 0,4	77 (все группы риска)		
Bahn et al.	59	82 (нет данных)	< 0,5	59 (все группы риска)		
Creswell et al.	20	9 (1,5-18)	< 0,5	67 (все группы риска)		
Ismail et al.	100	33 (12-79)	< 0,5	73	45	11
			ASTRO*	59 (все группы риска)		
Ng et al.	187	39 (нет данных)	Houston**	56	Нет данных	14
Pisters et al.	279	22 (нет данных)	ASTRO*	59 (все группы риска)		
			Phoenix**	55 (все группы риска)		

*ASTRO – три последовательные повышения уровня ПСА в динамике

**Houston/Phoenix – повышение уровня ПСА на 2 нг/мл выше достигнутого уровня

данные наблюдения 21 пациента, которые подверглись СВБТ по поводу местного рецидива после ДЛТ, и выживаемость без биохимического рецидива после выполнения СВБТ через 3 года составила 94%, через 5 лет – 38% [40].

По данным Burri R.J. и соавт., у 37 пациентов (35 пациентов после ДЛТ и 5 пациентов после перманентной брахитерапии), которым была выполнена СВБТ, десятилетняя выживаемость без биохимического рецидива составила 54%, а раковоспецифическая выживаемость составила 96% [41].

Среди осложнений СВБТ острая задержка мочеиспускания встречается в 14% случаев, гематурия в 4%, дизурия в 6%, повреждения прямой кишки в 4%, ректальное кровотечение – в 2% случаев [39]. Lee H.K. и соавт. в 2008 году сообщили, что у 29% больных после СВБТ определялись нежелательные явления 1-2 степени, у 5% – со стороны желудочно-кишечного тракта 2-й степени [40]. По данным Brian Lee и соавт. [42], частота осложнений со стороны мочеполовой системы 1-2 степени составила 85% и 14% – 3-й степени.

«СПАСИТЕЛЬНАЯ» КРИОТЕРАПИЯ (СКрТ)

После ДЛТ

В настоящее время не существует общепризнанных рекомендаций по проведению СКрТ. По мнению Richard J. Babián с соавт. (2008) идеальными пациентами для СКрТ являются

пациенты с клинической стадией заболевания менее T2c, показателем по шкале Глисона ≤ 8 , ПСА к моменту СКрТ < 4 и ПСА < 10 при выполнении ДЛТ. Противопоказаниями для выполнения СКрТ являются наличие объема ПЖ более 40 см³ (идеально 20-30 см³), распространение опухоли на семенные пузырьки и ТУР ПЖ в анамнезе. Выполнение СКрТ после ТУР ПЖ может привести к некрозу уретры [43].

Mohamed Ismail в 2007 году провел анализ 100 пациентов, которым была выполнена СКрТ местного рецидива РПЖ после ДЛТ. 20% пациентов до выполнения СКрТ была выполнена лапароскопическая лимфаденоэктомия. Перед выполнением СКрТ антиандрогены принимали 46% больных. 12-месячная выживаемость без биохимического рецидива составила 83%, через 24 месяца – 72% и 59% – через 36 месяцев. Используя критерии биохимического рецидива, пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива для групп больных с низким, средним и высоким риском составила 73%, 45% и 11% соответственно. Уровень ПСА менее 0,1 нг/мл через 3 месяца был достигнут у 50% больных [44].

По данным Mohamed Ismail (2007 год) недержание мочи после СКрТ встречается у 13% больных, СНМП – у 16%, боли в области промежности – у 4%, эректильная дисфункция – у 86%, уретро-прямокишечные свищи – у 1%, острая задержка мочеиспускания – у 2% пациентов [44].

В таблице 3 приведены осложнения СКрТ при местном рецидиве после ДЛТ [43].

«Спасительная» криотерапия (СКрТ) после РПЭ

Нами найдена одна статья Sidiqui S.A. от 2007 года, в которой автор описывает 15 случаев выполнения СКрТ после РПЭ. У 6 пациентов (40%) через 20 месяцев отмечено снижение уровня ПСА (группа успешной терапии). 9 пациентов (60%) имели прогрессирование заболевания (группа неудачного лечения), которая была в этом исследовании определена как повышение уровня ПСА более чем 0,1 нг/мл от достигнутого уровня [45].

С 2010 года метод криотерапии при раке предстательной железы стал доступен и в России благодаря оборудованию американской компании «Galil», поставляемому на Российский рынок компанией «Медицинские партнеры».

«СПАСИТЕЛЬНАЯ» HIFU-ТЕРАПИЯ (HIFU)

После ДЛТ

Критерии идеального пациента для «спасительной» HIFU-терапии совпадают с подобными критериями для СКрТ, но в отличие от СКрТ, выполнение HIFU не противопоказано пациентам с предшествующей ТУРПЖ. Более того, у пациентов, перенесших ТУРПЖ, объем ПЖ уменьшается (чаще всего менее 40 см³),

Таблица 3. Осложнения СКрТ после ДЛТ [43] (данные адаптировали Mouraviev и Polascik)

Автор	Год	Количество пациентов	Криосистема	ЭД (%)	Недержание мочи (%)	Свищи (%)	Стриктура уретры (%)	Боли в промежности (%)	ОЗМ (%)
Pisters et al.	1997	150	Accuprobe	72	73	1	Нет данных	Нет данных	67
Chin et al.	2001	118	Cryocare	Нет данных	6,7	3,3	0	Нет данных	8,5
Ghafar et al.	2001	38	Seednet	Нет данных	7,9	0	0	Нет данных	4
Han and Bellegrun	2004	29	Seednet	Нет данных	9	0	0	Нет данных	3
Katz et al.	2005	157	Cryocare/Seednet	Нет данных	9,7	0	0	12,8	58/1,9

Таблица 4. Результаты «спасительной» HIFU-терапии при местном рецидиве РПЖ после ДЛТ [47]

Авторы	Количество пациентов	% негативных биопсий ПЖ	Период наблюдений	Выживаемость без биохимического рецидива	Определение биохимического рецидива
Gelet et al.	71	80	14,8 (мес.)	44%	Комбинация гистологии и ПСА
Chaussy et al.	29	60	43,8 (неделя)	Нет данных	Нет данных
Murat et al.	167	73	17,5 (мес.)	37%	Надир ПСА + 2 нг/мл
Zacharakis et al.	32	Нет данных	3 (мес.)	50%	Надир ПСА \geq 0,2 нг/мл
Murat et al.	72	80	39 (мес.)	41%	Надир ПСА + 2 нг/мл
Seo et al.	30	Нет данных	12 (мес.)	56,7%	Нет данных
Mallik et al.	68	Нет данных	6 (мес.)	54,4%	ПСА > 0,5 нг/мл

что позволяет, используя фокусное расстояние в 4 см («Sonablate-500») подвергнуть абляции всю ткань ПЖ.

К противопоказаниям к выполнению «спасительной» HIFU-терапии следует отнести наличие кальцинатов с акустической тенью размерами более 1 см в ПЖ, а также наличие патологии со стороны прямой кишки (отсутствие прямой кишки, проктиты, трещины и т.д.).

По данным Murat F.J. и соавт. (2009 г.) анализ 167 пациентов с медианой наблюдения 18,1 месяца демонстрировал уровень отрицательных результатов биопсии предстательной железы в 73% случаев. Под прогрессивных заболевания авторы понимают комбинацию критериев Phoenix с положительной биопсией ПЖ. Общая выживаемость через 5 лет составила 84%, выживаемость без прогрессии через 3 года в группе низкого риска составила 53%, среднего – 42%, высокого – 25% [46].

В таблице 4 представлены данные «спасительной» HIFU-терапии при местном рецидиве РПЖ.

Willam C. Huang среди осложнений после «спасительной» HIFU-терапии выделяет: задержку мочеиспускания в 10-15%, свищи – в 0-16%, недержание мочи – в 5%, стриктуру уретры и склероз шейки мочевого пузыря – в 15% случаев [47].

Выполнение «спасительной» HIFU-терапии после комбинированного ле-

чения РПЖ методом брахитерапии и ДЛТ увеличивает риск развития осложнений. Так, в своей работе Ahmed H.U. и соавт. сообщают о том, что у трех из пяти пациентов в послеоперационном периоде появились уретро-прямокишечные свищи. Авторы объясняют это нарушением кровоснабжения передней стенки прямой кишки вследствие сочетания двух видов лучевой терапии и УЗ воздействия [48].

После РПЭ

Опубликовано немногочисленное количество случаев применения HIFU-терапии в качестве «спасительной» терапии после РПЭ. В литературе нами найдено лишь две статьи, посвященные лечению местного рецидива после РПЭ методом HIFU [49, 50]. В первой из них описано лечение 4-х пациентов с верифицированным при биопсии рецидивом новообразования в области везикоуретрального анастомоза. Средний предоперационный уровень ПСА составил 0,555 нг/мл (0,318-0,898), а градация по Глиссону – 5-7. Всем больным под спинальной анестезией были проведены сеансы HIFU на аппарате «Sonablate-500». Операция в среднем занимала 30 мин. Пациенты находились под наблюдением от 7 до 18 мес. Зарегистрировано снижение ПСА в среднем до 0,137 нг/мл (0,102-0,290) у всех наблюдавшихся. Достигаемый уровень ПСА в среднем

равнялся 0,054 нг/мл (0,008-0,097). Серьезных осложнений отмечено не было [49].

В другой статье также описываются 4 случая гистологически подтвержденного рецидива после РПЭ, причем 3 пациентам была проведена адьювантная дистанционная лучевая терапия. Средний уровень ПСА до операции составлял 4,3 нг/мл, объем очага поражения 4,6 см³. Всем больным в качестве «спасительного лечения» была выполнена HIFU-абляция области очага рецидива РПЖ на аппарате «Sonablate-500». Средняя продолжительность операции составила 27 мин. После 2-летнего наблюдения повторная биопсия у всех пациентов показала отсутствие злокачественного роста. Осложнений во время HIFU-терапии и в послеоперационном периоде авторами не зарегистрировано [50].

В журнале «Экспериментальная и клиническая урология» (№ 2, 2010 г.) опубликовано клиническое наблюдение применения метода HIFU при местном рецидиве РПЖ после простатэктомии [51]. Через 6 мес. после операции по данным ТРУЗИ и МРТ зарегистрировано уменьшение в размерах очага рецидива и семенных пузырьков на 61% за счет развития некроза и последующего замещения соединительной тканью. Уровень ПСА в послеоперационном периоде стабилизировался на уровне, не пре-

Таблица 5. Варианты лечения местного рецидива РПЖ

«Спасительные» технологии лечения РПЖ	Вид радикального лечения РПЖ				
	РПЭ	ДЛТ	Брахитерапия	Криоабляция	HIFU
СРПЭ	Не найдены данные	Возможно	Возможно	Возможно	Возможно
СДЛТ	Возможно	Не найдены данные	Не найдены данные	Не найдены данные	Возможно
СВДБТ	Не найдены данные	Возможно	Возможно	Не найдены данные	Не найдены данные
СКрТ	Возможно	Возможно	Не найдены данные	Повторное лечение	Не найдены данные
«Спасительная» HIFU	Возможно	Возможно	Не найдены данные *	Не найдены данные	Повторное лечение

* В настоящее время происходит набор материала в НИИ урологии и в других урологических клиниках по всему миру (Северная Америка, Европа, Япония, Китай).

вышающем 0,02 нг/мл. По данным урофлоуметрии качество мочеиспускания после HIFU существенно не изменилось, симптомов гиперактивности мочевого пузыря не выявлено. После отмены гормональной терапии аналогами ЛГРГ отмечено повышение баллов по шкале МИЭФ с 5 до 9.

Абляция резидуальных тканей в области семенных пузырьков и основания ложа предстательной железы связана с опасностью термического поражения интрамуральных отделов мочеточников в виду близости их расположения. Планирование HIFU-терапии позволяет четко локализовать зону воздействия и, что особенно важно, регулировать мощность ультразвуковой энергии. Это позволило предотвратить повреждение мочеточников при выполнении HIFU.

Представленный нами случай демонстрирует успешное применение метода HIFU у пациента с морфологически верифицированным рецидивом РПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Существуют различные методы «спасительной» терапии РПЖ, которые зависят от вида выполненного ранее радикального лечения. В таблице 5 представлены сводные данные о возможности выполнения «спасительных» технологий лечения РПЖ.

После местного рецидива после РПЭ возможно выполнение ДЛТ, HIFU-терапии и криотерапии. Сравнивать эти методики пока рано, т.к. период наблюдения после «спасительных» аблятивных методов лечения небольшой. Из них наиболее ис-

пользуемым методом является ДЛТ, эффективность которой достигает 45-69% (5-ти летняя выживаемость без биохимического рецидива).

При местном рецидиве после РПЭ наиболее научно обоснованным является выполнении ДЛТ. На данный момент перспективными методами являются аблятивные технологии (HIFU и криоабляция).

При местном рецидиве после ДЛТ возможно выполнение СРПЭ, высокодозной брахитерапии, криоабляции и HIFU-терапии. Сравнительный анализ этих методик говорит о том, что наиболее эффективным методом является СРПЭ, при которой пятилетняя выживаемость без прогрессии составляет 47-65%. Несмотря на это, неплохие результаты получены после выполнения высокодозной брахитерапии и аблятивных методов лечения. Однако период наблюдения после этих методик составляет 3-5 лет, поэтому сравнивать полученные результаты с СРПЭ невозможно.

При местном рецидиве после ДЛТ научно обоснованным является выполнение СРПЭ. Аблятивные технологии и СВБТ являются перспективными методиками, но требуют изучения отдаленных результатов.

При местном рецидиве после перманентной брахитерапии возможно выполнение СРПЭ, СВДБТ. В литературе представлены единичные случаи подобного лечения, оценить эффективность которых на данный момент сложно. В НИИ урологии есть опыт выполнения «спасительной» HIFU-терапии с положительными результатами, в настоящее время подобные операции выполняются в ведущих

мировых центрах. Однако, публикаций, доступных для статистического анализа, нами не найдено.

При местном рецидиве после перманентной брахитерапии технически возможно выполнении СРПЭ, СВДБТ и «спасительной» HIFU-терапии. Требуется накопление опыта и изучение отдаленных результатов.

При местном рецидиве после криоабляции возможно выполнение СРПЭ и повторное выполнение процедуры. Авторы публикаций не выделяют в отдельную категорию пациентов, подвергшихся повторной процедуре, поэтому анализ ее результативности невозможен. Имеются лишь публикации и о единичных случаях выполнения СРПЭ, по которым сложно оценить эффективность данного метода.

При местном рецидиве после криотерапии технически возможно выполнение СРПЭ и повторное выполнение процедуры. Требуется накопление опыта и изучение отдаленных результатов.

При местном рецидиве РПЖ после HIFU-терапии наиболее часто используется повторное выполнение процедуры. Многие авторы отмечают, что одним из преимуществ выполнения HIFU-терапии является возможность ее повторного произведения. Имеется одна публикация использования СДЛТ с 5-летней безрецидивной выживаемостью равной 64%. Также есть публикация о единичных случаях выполнения СРПЭ после HIFU-терапии.

При местном рецидиве после HIFU-терапии обоснованным является повторное выполнение процедуры. ■

Ключевые слова: рак предстательной железы, местный рецидив, «спасительные» операции, дистанционная лучевая терапия, HIFU-терапия, криотерапия.

Keywords: prostate cancer, local recurrence, salvage beam therapy, salvage radical prostatectomy, salvage high dose brachytherapy, salvage cryotherapy.

ЛИТЕРАТУРА

- Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. // Экспериментальная и клиническая урология. №1. 2010
- Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Бормотин А.В. Простат-специфический антиген и биопсия предстательной железы. М. 2003. 160 с.
- Алексеев Б. Я., Калпинский А. С. Роль простатоспецифического антигена в диагностике рака предстательной железы // Российский онкологический журнал: научно-практический журнал. 2007. № 6. С. 43-46.
- Итоги Московской программы «Диспансеризация мужского населения по выявлению заболеваний предстательной железы» / Максимов А.А., Прохоров А.В., Борисик В.И., Рябой А.В., Евсеев А.В. // Материалы XI Съезда Российского общества урологов. М. 2007. С. 183-184.
- Ранняя диагностика и лечение больных локализованным раком простаты / Журавлев В.Н., Баженов И.В., Зырянов А.В., Коган О.С., Вахлов С.Г., Борзунов И.В., Качмазов А.А., Машковцев А.В. // Материалы XI Съезда Российского общества урологов. М. 2007. С. 153-154.
- Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus / Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P., Hoeltl W., Kattan M.W., Prayer-Galetti T., Teillac P., Tunn U.W. // Int J Clin Pract. 2004. Vol. 58, №4. P. 382-390.
- Moul J.W. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer // J Urol. 2000. Vol. 163. № 6. P. 1632-1642.
- Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition / Stephenson A.J., Kattan M.W., Eastham J.A., Dotan Z.A., Bianco Jr. F.J., Lilja H., Scardino P.T. // J Clin Oncol. 2006. Vol. 24. № 24. P. 3973-3978.
- Guidelines on Prostate Cancer / Heidenreich A., Bolla M., Joniau S., Mason M.D., Matveev V., Mottet N., Schmid H-P., van der Kwast T.H., Wiegel T., Zattoni F. 2010.
- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997. Vol. 37. № 5. P. 1035-1041.
- Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. / Roach III M., Hanks G., Thames Jr H., Schelhammer P., Shipley W.U., Sokol G.E., Sandler H. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006. Vol. 65. № 4. P. 965-974.
- Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer - a review // Eur Urol. 2006. Vol. 50. № 5. P. 927-934.
- Long-term biochemical disease-free and cancerspecific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience / Han M., Partin A.W., Pound C.R., Epstein J.I., Walsh P.C. // Urol Clin North Am. 2001. Vol. 28. № 3. P. 555-565.
- Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation / Rosser C.J., Chichakli R., Levy L.B., Kuban D.A., Smith L.G., Pisters L.L. // J Urol. 2002. Vol. 168. № 2. P. 536-541.
- Definitions of biochemical failure that best predict clinical failure in patients with prostate cancer treated with external beam radiation alone: a multi-institutional pooled / Horwitz E.M., Thames H.D., Kuban D.A., Levy L.B., Kupelian P.A., Martinez A.A., Michalski J.M., Pisansky T.M., Sandler H.M., Shipley W.U., Zelefsky M.J., Hanks G.E., Zietman A.L. // J Urol. 2005. Vol. 173. № 3. P. 797-802.
- The relationship of ultrasensitive measurements of prostate-specific antigen levels to prostate cancer recurrence after radical prostatectomy / Taylor J. III, Koff S.G., Dausser D.A., McLeod D.G. // BJU Int. 2006. Vol. 98. № 3. P. 540-543.
- Recommendations for Post-Prostatectomy Radiation Therapy in the United States Before and After the Presentation of Randomized Trials. / Hoffman K.E., Nguyen P.L., Chen M.H., Chen R.C., Choueiri T.K., Hu J.C., Kuban D.A., D'Amico A.V. // J Urol. 2010. Vol. 184.
- Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus / Boccon-Gibod L., Djavan W.B., Hammerer P., Hoeltl W., Kattan M.W., Prayer-Galetti T., Teillac P., Tunn U.W. // Int J Clin Pract. 2004. Vol. 58. № 4. P. 382-390.
- Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel / Cox J.D., Gallagher M.J., Hammond E.H., Kaplan R.S., Schellhammer P.F. // J Clin Oncol. 1999. Vol. 17. № 4. P. 1155-1163.
- Vaidya A., Soloway M.S. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: morbidity revisited // J Urol. 2000. Vol. 164. № 6. P. 1998-2001.
- Shekarriz B., Upadhyay J., Pontes J.E. Salvage radical prostatectomy // Urol Clin North Am. 2001. Vol. 28. № 3. P. 545-553.
- Eastham J.A., DiBlasio C.J., Scardino P.T. Salvage radical prostatectomy for recurrence of prostate cancer radiation therapy // Curr Urol Rep. 2003. Vol. 4. № 3. P. 211-215.
- The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen / Wu J.J., King S.C., Montana G.S., McKinstry C.A., Anscher M.S. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995. Vol. 32. № 2. P. 317-323.
- The use of radiotherapy or patients with isolated elevation of prostate specific antigen following radical prostatectomy / Schild S.E., Buskirk S.J., Wong W.W., Halyard M.Y., Swanson S.K., Novicki D.E., Ferrigni R.G. // J Urol. 1996. Vol. 156. № 5. P. 1725-1729.
- Therapeutic irradiation for patients with an elevated postprostatectomy prostate specific antigen level / Forman J.D., Meetze K., Pontes E., Wood D.P., Shamsa F., Rana T., Porter A.T. // J Urol. 1997. Vol. 158. № 4. P. 1436-1439.
- Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns / Nudell D.M., Grossfeld G.D., Weinberg V.K., Roach M. 3rd, Carroll P.R. // Urology. 1999. Vol. 54. № 6. P. 1049-1057.
- Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? / MacDonald O.K., Schild S.E., Vora S., Andrews P.E., Ferrigni R.G., Novicki V., Swanson S.K., Wong W.W. // Urology. 2004. Vol. 64. № 4. P. 760-764.
- Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. / Swanson G.P., Hussey M.A., Tangen C.M., Chin J., Messing E., Canby-Hagino E., Forman J.D., Thompson I.M., Crawford E.D. // J Clin Oncol. 2007. Vol. 25. № 6. P. 222-229.
- Predicting outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. / Stephenson A.J., Scardino P.T., Kattan M.W., Pisansky T.M., Slawin K.M., Klein E.A., Anscher M.S., Michalski J.M., Sandler H.M., Lin D.W., Forman J.D., Zelefsky M.J., Kestin L.L., Roehrborn C.G., Catton C.N., DeWeese T.L., Liauw S.L., Valicenti R.K., Kuban D.A., Pollack A. // J Clin Oncol. 2007. Vol. 25. № 15. P. 2035-2041.
- Limited suppression of prostate specific antigen after salvage radiotherapy for its isolated elevation after radical prostatectomy. / Egawa S., Matsumoto K., Suyama K., Soh S., Kuwao S., Iwamura M. // Urology. 1999. Vol. 53. № 1. P. 148-155.
- Salvage radiotherapy after high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: early clinical results / Pasticier G., Chapet O., Badet L., Ardiet J.M., Poissonnier L., Murat F.J., Martin X., Gelet A. // Urology. 2008. Vol. 72. № 6. P. 1305-1309.
- Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes / Ward J.E., Sebo T.J., Blute M.L., Zincke H. // J Urol. 2005. Vol. 173. № 4. P. 1156-1160.
- Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. / Bianco F.J. Jr., Scardino P.T., Stephenson A.J., D'Amico C.J., Fearn P.A., Eastham J.A. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. Vol. 62. № 2. P. 448-453.
- Stephenson A.J., Eastha J.A. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy // J Clin Oncology. 2005. Vol. 23. № 3210. P. 8198-8203.
- Impact of prior prostate radiation on complications after radical prostatectomy / Gotto G.T., Yuis L.H., Vora K., Eastham J.A., Scardino P.T., Rabbani F. // J Urol. 2010. Vol. 184. № 1. P. 136-142.
- Treatment of patients after failed high intensity focused ultrasound and radiotherapy for localized prostate cancer: salvage laparoscopic extraperitoneal radical prostatectomy / Liatsikos E., Bynens B., Rabenalt R., Kallidonis P., Do M., Stolzenburg J.U. // J Endourol. 2008. Vol. 22. № 10. P. 2295-2298.
- Grampsas S.A., Miller G.J., Crawford E.D. Salvage radical prostatectomy after failed transperineal cryotherapy: histologic findings from prostate whole-mount specimens correlated with intraoperative transrectal ultrasound images // Urology. 1995. Vol. 45. № 6. P. 936-941.
- Beyer D.C. Salvage brachytherapy after external-beam irradiation for prostate cancer // Oncology. 2004. Vol. 18. № 2. P. 151-158.
- Salvage brachytherapy for localized prostate cancer after radiotherapy failure / Trado G.L., Collins J.M., Kriegshauser J.S., Balch C.S., Grado M.M., Swanson G.P., Larson T.R., Wilkes M.M., Navickis R.J. // Urology. 1999. Vol. 53. № 1. P. 2-10.
- Lee H.K., Adams M.T., Motta J. Richmond salvage prostate brachytherapy for localized prostate cancer failure after external beam radiation therapy // Brachytherapy. 2008. Vol. 7. № 1. P. 17-21.
- Long-term outcome and toxicity of salvage brachytherapy for local failure after initial radiotherapy for prostate cancer. / Burri R.J., Stone N.N., Unger P., Stock R.G. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. Vol. 77. № 5. P. 1338-1344.
- Feasibility of high-dose-rate brachytherapy salvage for local prostate cancer recurrence after radiotherapy: The University of California-San Francisco experience / Lee B., Shinohara K., Weinberg V., Gottschalk A.R., Pouliot J., Roach M. 3rd, Hsu I.C. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. Vol. 7. № 4. P. 1106-1112.
- Best practice statement on cryosurgery for the treatment of localized prostate cancer / Babaian R. J., Donnelly B., Bahn D., Baust J. G., Dineen M., Ellis D., Katz A., Pisters L., Rukstalis D., Shinohara K., Thrasher J. B. // J Urol. 2008. Vol. 180. P. 1993-2004.
- Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first 100 patients / Ismail M., Ahmed S., Kastner C., Davies J. // BJU Int. 2007. Vol. 100. № 4. P. 760-764.
- Langenhuijsen J.F., Broers E.M., Vergunst H. Cryosurgery for Prostate Cancer: an Update on Clinical Results of Modern Cryotechnology // Eur Urol. 2009. Vol. 55. № 1. P. 52-55.
- Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer / Murat F.J., Poissonnier L., Rabilloud M., Belot A., Bouvier R., Rouviere O., Chapelon J.Y., Gelet A. // Eur Urol. 2009. Vol. 55. № 3. P. 640-647.
- Huang W.C. Minimally ablative therapies for salvage treatment following radiation therapy // Minimally Invasive Ablative Treatment of Prostate Cancer. June 25-26. 2010. New York, NY.
- Rectal fistulae after salvage high-intensity focused ultrasound for recurrent prostate cancer after combined brachytherapy and external beam radiotherapy / Ahmed H.U., Ishaq A., Zacharakis E., Shaw G., Illing R., Allen C., Kirkham A., Emberton M. // BJU Int. 2009. Vol. 103. № 3. P. 321-323.
- Hayashi M., Shinmei S., Asano K. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment for patients with biochemical failure after radical prostatectomy // Int J Urol. 2007. Vol. 14. № 11. P. 1048-1050.
- Salvage high-intensity focused ultrasound for biopsy-confirmed local recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. // Murota-Kawano A., Nakano M., Hongo S., Shoji S., Nagata Y., Uchida T. // BJU Int. 2010. Vol. 105. № 12. P. 1642-1645.
- HIFU-терапия местного рецидива рака предстательной железы после простатэктомии / Сивков А.В., Кудрявцев Ю.В., Кешлиев Н.И., Шадеркин И.А., Шербинин С.Н. // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 2. С. 68-71.