

Методы спасительной терапии рака предстательной железы

О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.Н. Ощепков,
Н.Г. Кешишев, И.А. Шадеркин

НИИ урологии Минздравсоцразвития РФ, Москва

Методы «спасительной» терапии применяются при местном или биохимическом рецидиве рака предстательной железы после проведения его лечения по радикальным программам.

Биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ) считают два последовательных повышения уровня ПСА более 0,2 нг/мл (таблица 1). После лучевой терапии, согласно критериям ASTRO – это три последовательных повышения уровня ПСА (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1997). В настоящее время большинство специалистов (Roach M., 2006) склоняются к мнению, что после лучевой терапии (ДЛТ, брахитерапия) биохимический рецидив – это рост уровня ПСА на 0,2 нг/мл и выше надира

(критерии RTOG-ASTRO). После малоинвазивных аблятивных технологий, к которым относят HIFU-терапию, радиочастотную абляцию (РЧА) и криоабляцию, считают биохимическим рецидивом повышение уровня ПСА выше 1 нг/мл (Aus G., 2006).

Определение биохимического рецидива после фокальных методов лечения является предметом дискуссии. До настоящего времени единого мнения не существует.

После констатации биохимического рецидива, необходимо ответить на вопрос: «Является ли это прогрессирование местным либо системным?». Для подтверждения характера рецидива необходимо использование всех современных средств визуализации: ТРУЗИ предстательной железы, магнитно-резонансную томографию предстательной железы и органов таза (МРТ),

Salvage therapy options of prostate cancer

O. Apolikhin, A. Sivkov, V. Oschepkov,
N. Keshishev, I. Shaderkin

компьютерную томографию забрюшинного пространства и таза для визуализации увеличенных лимфоузлов, позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), остеосцинтиграфии и биопсии предстательной железы после лучевых методов или зоны уретровезикального анастомоза после РПЭ. После лучевых методов и аблятивных технологий биопсию целесообразно выполнять не ранее, чем через 18 месяцев после проведенного лечения.

В настоящее время разработаны определенные критерии, которые предположительно позволяют дифференцировать местное прогрессирование от генерализации про-

Таблица 1. Местный рецидив после РПЭ

Критерии дифференцировки местного рецидива от генерализованного	Более чем у 80% больных с местным прогрессированием	Более чем у 80% больных с системным прогрессированием
Время повышения ПСА после вмешательства	Подъем уровня ПСА более чем на 0,2 нг/мл через 3 года	Повышение уровня ПСА менее чем через 1 год после хирургического вмешательства
Время удвоения ПСА	≥ 11 месяцев	4 – 6 месяцев
Дифференцировка опухоли по шкале Глисона	≤ 6	8–10
Патоморфологическая стадия T	≤ pT3a, pN0, pTx 1	pT3b, pTx pN1

цесса после РПЭ. К этим критериям относятся: время повышения ПСА, время удвоения ПСА, дифференцировка опухоли по шкале Глисона и ее патоморфологическая стадия. Так, например, о местном рецидиве после РПЭ с большой степенью вероятности можно судить, если подъем уровня ПСА больше 0,2 нг/мл наблюдается не ранее, чем через три года после операции, время удвоения ПСА составляет более 11 месяцев, показатель Глисона – менее 6, а патоморфологическая стадия – меньше, чем Т3а (Heidenreich A., 2010). Местный рецидив после лучевой терапии можно предположить при выявлении злокачественных клеток в биоптатах предстательной железы через 18 месяцев и при отсутствии метастатического поражения по данным КТ, МРТ и остеосцинтиграфии (таблица 1).

СПАСИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ РПЖ

К вариантам «спасительного» лечения относят: дистанционную лучевую терапию, РПЭ, высокодозную брахитерапию, криоабляцию и HIFU-терапию.

Чаще всего при местном рецидиве после радикальной простатэктомии выполняют **спасительную дистанционную лучевую терапию** (64-66 Гр на ложе предстательной железы). Показано, что чем меньше исходный уровень ПСА после выполненной РПЭ, тем лучше результаты лечения. Например, если ПСА до дистанционной лучевой терапии не превышал 0,2 нг/мл, то 5-летняя безрецидивная выживаемость достигает 77%, тогда как у пациентов с уровнем ПСА 0,2-1,0 нг/мл, она составляет 34% и 0% соответственно.

Дистанционная лучевая терапия возможна и после HIFU-терапии. По данным Ward J.F. (2005) после выполнения ДЛТ 45 пациентам, перенесшим HIFU, 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива составила 64%.

Спасительную радикальную

Таблица 2. 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%

Geoffrey T. Gotto, 2010

простатэктомию (СРПЭ) нередко выполняют после дистанционной лучевой терапии (Bianco F.J. Jr., 2005). Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива после спасительной РПЭ колеблется от 47 до 65%, десятилетняя выживаемость – 30-43%. Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость составляет 90-93%, 10-летняя – 70-77%. Вероятность прогрессии заболевания зависит от уровня ПСА перед спасительной РПЭ: при уровне ПСА менее 4 нг/мл выживаемость без биохимического рецидива составляет 86%, тогда как при ПСА 4-10 нг/мл и более 10 нг/мл, 55% и 37%, соответственно (Gotto G.T., 2010).

Технически выполнить РПЭ после лучевой терапии достаточно сложно, поэтому частота осложнений после нее существенно выше, нежели после первичной радикальной простатэктомии. К наиболее частым осложнениям (таблица 2) по данным Gotto G.T. (2010) после СРПЭ относят: стриктуру уретро-везикального анастомоза (до 26%), повреждение прямой кишки (1-2%), недержание мочи (до 56%), острую задержку мочеиспускания (до 10%), инфекционные осложнения (2%).

Спасительная РПЭ возможна и после HIFU-терапии. Lawrentschuk N. (2011) опубликовал результаты о выполнении спасительной РПЭ 15 пациентам. Средний период наблюдения в этом исследовании составил 16 месяцев, в течение которых у 14 мужчин уровень ПСА не превысил 0,2 нг/мл. Однако у одного пациента, которого наблюдали в течение 24 месяцев, был от-

мечен уровень ПСА выше 0,2 нг/мл, что потребовало выполнения адъювантной лучевой терапии.

Спасительная РПЭ возможна и в случае местного рецидива после криоабляции предстательной железы. В литературе есть сообщение о 6 пациентах, которым выполнялась спасительная РПЭ (Grampsas S.A., 1995). Авторы отмечают, что через 12 месяцев наблюдения все пациенты были живы и отсутствовала прогрессия заболевания по уровню ПСА (ПСА менее 0,2 нг/мл).

Спасительная высокодозная брахитерапия (СВБТ) может выполняться после дистанционной лучевой терапии и перманентной брахитерапии. К показаниям относят: необструктивный тип мочеиспускания; время удвоения ПСА более 6 месяцев; сумма баллов по Глисону менее или равна 6; уровень ПСА менее 10 нг/мл; время предполагаемой продолжительности жизни более 5 лет.

Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива после выполнения СВБТ пациентам, перенесшим ДЛТ составила 34-38%, а после перманентной брахитерапии – 54% (Grado G.L., 1999, Lee H.K., 2008, Burri R.J., 2010).

Осложнениями, наиболее часто встречающимися при данном виде лечения, являются: острая задержка мочеиспускания – 14%, гематурия – 4%, дизурия – 6%, повреждения прямой кишки – 4%, ректальные кровотечения – 2%. (Grado G.L., 1999, Lee H.K., 2008, Burri R.J., 2010).

Спасительная криоабляция после ДЛТ представляется «идеальной» для пациентов с клинической

Таблица 3. Результаты криоабляции после ДЛТ (Mohamed Ismail, 2007)

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 (6,83 лет)	< 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)		

Таблица 4. Осложнения криоабляции после ДЛТ (Richard J. Babaian, 2008)

Авторы	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 5. Результаты спасительной HIFU-терапии при местном рецидиве РПЖ после ДЛТ (Willam C. Huang, MD, 2010)

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 (недель)	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. (3,25 лет)	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

стадий менее T2c; показателем Глисона менее 7, ПСА менее 10 нг/мл на момент выполнения ДЛТ. «Идеальный» объем предстательной железы для выполнения криоабляции: 20-30 см³. Пятилетняя выживаемость без биохимического рецидива составляет 59% (таблица 3). Применение методики затруд-

нено при объеме железы более 40 см³ и распространении опухоли на семенные пузырьки. Осложнения после спасительной криотерапии (таблица 4): недержание мочи; задержка мочеиспускания; свищи; боли в промежности (Babaian R.J., 2008). Если ранее пациент перенес ТУР ПЖ, то грозным осложнением

может явиться некроз уретры.

Спасительная криоабляция также возможна и после РПЭ. Siddiqui S.A. (2007) описал 15 подобных случаев. Под биохимическим рецидивом авторы подразумевали повышение уровня ПСА более чем на 0,1 нг/мл от достигнутого уровня. Безрецидивная выживаемость через 20 месяцев в

его группе из 6 пациентов составила 40%.

Спасительная HIFU-терапия: показания для этого метода такие же, как и для спасительной криоабляции предстательной железы. Однако необходимо отметить, что для спасительной HIFU обструктивный тип мочеиспускания является относительным противопоказанием, а ТУР в анамнезе противопоказанием не является.

Опубликовано большое число работ о применении HIFU-терапии при местном рецидиве после ранее проведенной дистанционной лучевой терапии (ДЛТ). В одном из исследований выживаемость без биохимического рецидива на протяжении 3,2 лет составила 41% (таблица 5). Среди осложнений HIFU-терапии после ДЛТ в раннем послеоперационном периоде чаще всего наблюдают задержку мочеиспускания. Свищи встречаются в 0-16% случаев; недержание мочи – в 5% случаев, стриктура уретры и склероз шейки мочевого пузыря – от 10 до 15% случаев (Huang W.C., 2010).

Спасительная HIFU возможна и после брахитерапии. У нас имеется собственный небольшой опыт лечения с использованием аппарата Sonablate-500: трем пациентам со стадией T2a-bNxM0 выполнялся HIFU при местном рецидиве после брахитерапии. Средний уровень ПСА перед процедурой составил 4,5 нг/мл. Период наблюдения составил от трех до девяти месяцев. Средний уровень ПСА после лечения – 0,3 нг/мл. Наличие имплантов в предстательной железе не препятствовало выполнению HIFU-терапии.

Спасительная HIFU-терапия выполняется и после РПЭ (рисунок 1). В одной из последних статей (Murota-Kawano A., 2010), 4 пациентам этот вид лечения был предложен

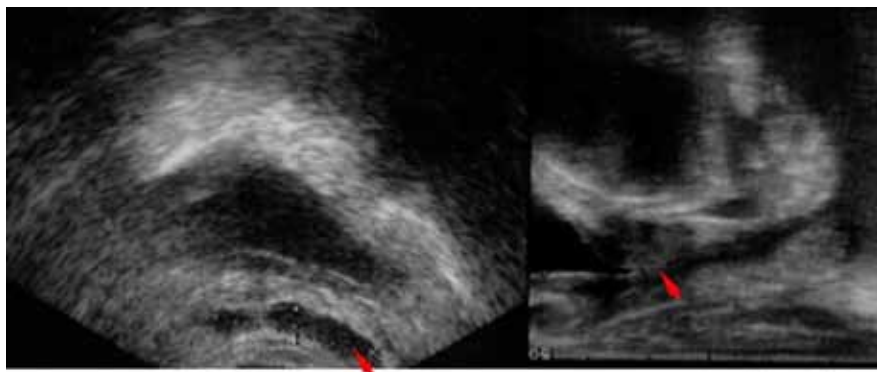


Рисунок 1. Спасительная HIFU-терапия (HIFU) после РПЭ

после РПЭ. Средний уровень ПСА до лечения составлял 4,3 нг/мл, объем очага поражения – 4,6 см³. Всем больным после двухлетнего наблюдения выполнена биопсия, в результате которой злокачественных клеток найдено не было. HIFU после РПЭ возможна в том случае, если опухоль визуализируется. В противном случае – выполнение HIFU затруднено.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Больной 66 лет. В 2002 г. в лечебном учреждении по месту жительства перенес РПЭ. Дооперационный уровень ПСА составил 8 нг/мл, показатель Глисона – 5 (2 + 3); стадия T2bNxMo. Через 6 лет отмечено повышение уровня ПСА до 1,96 нг/мл. По данным ТРУЗИ и МРТ выявлено наличие резидуальных семенных пузырьков и объемное образование до 2 см у их основания. Выполнена биопсия семенных пузырьков и указанного образования. Заключение: аденокарцинома предстательной железы, показатель Глисона 8. Больному был выполнен сеанс HIFU с предварительной катетеризацией мочеточников. Через 9 месяцев уровень ПСА составил 0,02 нг/мл. Отмечено уменьшение в размерах очага рецидива и семенных пузырьков на 60%. Если до HIFU пациент получал гормональную терапию, то после проведенного лечения она

была отменена. Отмечены некоторые улучшения эректильной функции. Недержания мочи отмечено не было.

ВЫВОДЫ

- При местном рецидиве после РПЭ наиболее широко применяют ДЛТ. Перспективы применения HIFU и криоабляции на данный момент активно изучаются.
- При местном рецидиве после ДЛТ в качестве альтернативы РПЭ возможно применение аблятивных технологий – HIFU и криоабляции. Требуется изучение ближайших и отдаленных результатов.
- При местном рецидиве после перманентной брахитерапии наиболее перспективным также представляется использование HIFU и криоабляции.
- При местном рецидиве после криотерапии технически возможна повторная процедура, а при отсутствии эффекта – выполнение СРПЭ или ДЛТ.
- При местном рецидиве после HIFU-терапии технически возможно выполнение еще одного сеанса абляции, СРПЭ.
- Обилие методов спасительной терапии и их комбинированное применение открывает большие перспективы лечения РПЖ. Однако, необходимо накопление опыта и изучение отдаленных результатов. ■

Ключевые слова: рак простаты, сальважные методы, использование аппарата Sonablate-500, биохимический рецидив, местный рецидив.

Keywords: prostate cancer, salvage therapy, use of the device Sonablate-500, biochemical failure, local recurrence.