

Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования

Б.Я. Алексеев¹, К.М. Нюшко², С.А. Рева³, А.К. Носов³, Д.Г. Прохоров⁴, Т.Т. Андабеков⁴, А.А. Крашенинников², Е.Ю. Сафронова², М.И. Школьник⁴, С.Б. Петров³, А.С. Калпинский², А.Д. Каприн¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

²ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;

³ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁴ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

Контакты: Алексей Артурович Крашенинников krush07@yandex.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) – одна из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии по причине сохраняющихся высоких показателей заболеваемости данной патологией. К основным методам радикального лечения больных локализованным и местно-распространенным РПЖ относятся радикальная простатэктомия и лучевая терапия – дистанционная или брахитерапия. Тем не менее частота биохимического маркерного прогрессирования заболевания после проведения радикальных методов терапии остается высокой и достигает 27–53 %. При этом важным является поиск опухолевого очага, приводящего к повышению уровня маркера. У больных с отдаленными метастазами единственным общепринятым методом лечения до настоящего времени остается паллиативная гормональная терапия (ГТ). Однако у большинства пациентов маркерный рецидив может быть ассоциирован с так называемым олигометастатическим прогрессированием заболевания, при котором число выявленных метастатических очагов минимально. Как показывают результаты исследований, применение хирургического или лучевого метода лечения у отобранных пациентов данной когорты позволяет существенно увеличить продолжительность времени до назначения ГТ, а в ряде случаев полностью отказаться от ее проведения. В статье обобщены результаты хирургического лечения больных, которым выполнена спасительная лимфаденэктомия по поводу олигометастатического лимфогенного прогрессирования РПЖ после проведенного лечения в 3 центрах – МНИОИ им. П.А. Герцена, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и РНЦРХТ. В данном многоцентровом исследовании оценены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения 57 пациентов. Было продемонстрировано, что у ряда отобранных больных спасительная лимфаденэктомия может быть эффективным методом терапии, существенно увеличивающим период до назначения ГТ, а у 23,4 % больных – приводит к длительной стабилизации заболевания и снижению уровня простатического специфического антигена более чем на 90 % от исходного предоперационного уровня на протяжении более 12 мес без применения каких-либо дополнительных методов терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, олигометастаз, лимфогенное прогрессирование, спасительная сальважная лимфаденэктомия, непосредственный результат лечения, отдаленный результат лечения, многоцентровое исследование

DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80

Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study

B. Ya. Alekseev¹, K. M. Nyushko², S. A. Reva³, A. K. Nosov³, D. G. Prokhorov⁴, T. T. Andabekov⁴, A. A. Krashenninikov², E. Yu. Safronova², M. I. Shkol'nik⁴, S. B. Petrov³, A. S. Kalpinskiy², A. D. Kaprin¹

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3rd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁴Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies; 70 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia

Prostate cancer (PC) is one of the most challenging and pressing problems of modern oncology because of high morbidity associated with the disease. The main methods of radical treatment of patients with localized and regional PC are radical prostatectomy and beam radiation therapy, external or brachytherapy. Nonetheless, the rate of biochemical progression of the disease after radical treatment remains high and averages 27–53 %. Of the utmost importance is determination of the tumor nidus which raises the marker level. Currently, in patients with distant metastases the only widely accepted treatment method is palliative hormonal therapy (HT). However, in majority of patients marker recurrence can be associated with so-called oligometastatic progression characterized by a minimal number of detectable metastases. Research shows that surgical treatment or beam radiation therapy in selected patients of this cohort allows to significantly increase the time until HT prescription, and in some cases to abandon it altogether. The article describes the results of surgical treatment of patients subjected to salvage lymphadenectomy for oligometastatic PC progression at three centers: P.A. Herten Moscow Oncology Research Institute, N.N. Petrov Research Institute of Oncology and Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies. In the multicenter study, short-term and long-term results of surgical treatment of 57 patients were evaluated. It was shown that in some patients, salvage lymphadenectomy can be an effective treatment option significantly lengthening the time until HT prescription, and in 23.4 % of patients it can lead to long-term (12 months) stabilization of the disease and 90 % decrease in prostate-specific antigen level compared to the initial pre-surgery level without any additional forms of therapy.

Key words: prostate cancer, oligometastases, lymphogenic progression, salvage lymphadenectomy, short-term treatment results, long-term treatment results, multicenter study

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает 2-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России и составляет 14,3 % [1]. У мужчин в возрасте старше 60 лет этот показатель увеличивается до 18,5 %. В 2014 г. в России выявлено 37 168 новых случаев РПЖ, при этом средний возраст мужчин с впервые выявленным РПЖ составил 64,4 года (в 2003 г. данный показатель был несколько выше – 70,4 года). Стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в 2014 г. в России составил 39,38 на 100 тыс. мужского населения. При среднегодовом темпе прироста 7,11 % прирост заболеваемости РПЖ с 2004 по 2014 г. составил 116,68 %. В 2014 г. по сравнению с 2004 г. у мужчин на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности (–12,3 %) от всех злокачественных новообразований идет увеличение показателя смертности от злокачественных опухолей предстательной железы (26,2 %). Так, у мужчин в возрасте 60–69 лет РПЖ является причиной смерти в 6,2 % случаев, а в возрастной группе старше 70 лет достигает 14,16 %, занимая 2-е место после опухолей трахеи, бронхов и легкого [1]. Таким образом, РПЖ – одна из наиболее актуальных проблем в онкологии на сегодняшний день.

Хирургическое или лучевое лечение считается основным методом терапии больных локализованным и местно-распространенным РПЖ. Тем не менее рецидив или прогрессирование заболевания после проведенных радикальных методов терапии наблюдается достаточно часто. Так, биохимический рецидив после хирургического лечения развивается у 27–53 % больных [2–5]. Клиническое прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастазов имеет место только у трети больных с биохимическим реци-

дивом [6]. Лечение данной категории пациентов требует индивидуализированного подхода в зависимости от распространенности метастатического процесса. Метастатический РПЖ – это гетерогенное заболевание, включающее подгруппу больных как с минимальным (олигометастатический процесс), так и с обширным метастатическим поражением. Рутинные методы лучевой диагностики, применяемые в клинической практике, такие как остеосцинтиграфия, ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография (КТ), обладают недостаточно высокими чувствительностью и специфичностью, особенно при обнаружении минимальных опухолевых изменений, проявляющихся незначительным повышением простатического специфического антигена (ПСА). Так, при использовании остеосцинтиграфии число больных с 5 и менее определяемыми очагами поражения составляет только 41 %. При применении КТ у 73 % больных выявляют более 3 метастазов с медианой уровня ПСА \geq 25 нг/мл [7, 8]. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография с КТ (ПЭТ/КТ) – относительно новый метод лучевой диагностики, который позволяет с высокой точностью верифицировать метастазы небольших размеров даже при низком уровне ПСА. Наибольшее распространение в диагностике рецидива РПЖ получили радиофармпрепараты на основе холина, меченные позитронизлучающим радионуклидом ^{11}C или ^{18}F [9]. В последнее время в ряде стран Европы и США в клиническую практику активно внедряются методы диагностики с использованием изотопа галлия, а также ПЭТ с простатспецифическим мембранным антигеном [10–13]. Однако данные методы доступны не во всех клиниках из-за высокой стоимости исследования. В России на сегодняшний день единственными доступными способами диагностики с использованием ПЭТ-иссле-

дования являются методы, основанные на применении холина и ^{11}C -глюкозы.

В мире накоплен большой опыт хирургического лечения больных с олигометастатическим прогрессированием РПЖ после проведенных радикальных методов терапии. Основное показание к применению данного метода лечения – лимфогенное прогрессирование заболевания, т. е. наличие метастазов в лимфатических узлах (ЛУ). Одним из первых наиболее крупных исследований была работа Р. Rigatti и соавт., в которой проанализированы результаты хирургического лечения 72 больных РПЖ с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии (РПЭ) и метастатическим поражением ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ^{11}C -холином [14]. У всех пациентов исключили наличие местного рецидива и отдаленных метастазов. Средний уровень и медиана ПСА составили 3,7 и 1,5 нг/мл соответственно. Всем больным выполнили спасительную лимфаденэктомию (СЛАЭ), объем которой зависел от локализации очагов накопления при ПЭТ/КТ (расширенную тазовую лимфаденэктомию (рТЛАЭ) – 47 (65,3 %) пациентам, забрюшинную СЛАЭ – 12 (16,7 %), их комбинацию – 13 (18,0 %)). Среднее число и медиана удаленных ЛУ составили 30,6 (4–87) и 29,0 соответственно, среднее количество и медиана метастазов в ЛУ – 9,8 и 2,0 соответственно. У 60 (83,3 %) из 72 больных гистологически подтверждено наличие метастазов в ЛУ. У 41 (56,9 %) пациента на 40-й день после операции уровень ПСА был $< 0,2$ нг/мл. Немедленная адьювантная гормональная терапия (ГТ) рекомендована 13 (31,7 %) больным, 28 пациентов оставались под динамическим наблюдением. Биохимический рецидив развился у 24 из 28 больных, что потребовало также проведения ГТ, т. е. только 4 пациента за период наблюдения не получили ГТ; показатель 5-летней биохимической безрецидивной выживаемости составил 19 %. Показатели 5-летней выживаемости без клинического прогрессирования и опухолевоспецифической выживаемости (ОСВ) составили 34 и 75 % соответственно. При анализе выявлены факторы, неблагоприятно влияющие на выживаемость: уровень ПСА $> 4,0$ нг/мл до выполнения СЛАЭ, отсутствие снижения уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл после операции, наличие метастазов в забрюшинные ЛУ. Независимыми предикторами клинического прогрессирования были уровень ПСА > 4 нг/мл, наличие накопления препарата в забрюшинных ЛУ по данным ПЭТ/КТ, а также метастатическое поражение забрюшинных ЛУ по данным гистологического исследования.

С.А. Jilg и соавт. оценили результаты хирургического лечения 52 больных, которым провели первичную терапию по поводу РПЖ [15]. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили соответственно 3,9 и 1,1 нг/мл, среднее число и медиана

удаленных ЛУ после спасительной ТЛАЭ – 23,3 и 17,0 соответственно, среднее количество и медиана метастазов в ЛУ – 9,7 и 4,0 соответственно. Критерием полного биохимического ответа после выполнения ТЛАЭ считали снижение уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл. Полный ПСА-ответ достигнут у 24 (46 %) из 52 больных. У 27 (52 %) из 52 пациентов применяли лучевую терапию после спасительной ТЛАЭ. В зону облучения включали анатомическую область, в которой были выявлены метастазы в ЛУ, подтвержденные гистологически. Медиана наблюдения за больными составила 35,5 мес. В группе больных со снижением уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл ($n = 24$) после спасительной ТЛАЭ показатель безрецидивной биохимической выживаемости в течение 12 мес был 71,8 %. В общей группе ($n = 52$) 5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 26 %, ОСВ за 5 лет наблюдения – 78 %.

Д. Tilki и соавт. провели ретроспективный анализ результатов хирургического лечения 58 больных РПЖ, которым выполняли спасительную ТЛАЭ в период с 2005 по 2012 г. [16]. Всем больным после первичного лечения осуществляли ПЭТ/КТ с ^{18}F -холином в связи с повышением уровня ПСА, при этом патологическое накопление препарата наблюдали по крайней мере в 1 ЛУ. У 4 больных накопление препарата выявлено также в ложе предстательной железы, у 2 пациентов помимо изменений в ЛУ диагностированы солитарные очаги в костях (признаны неспецифическими изменениями). Всем больным выполняли рТЛАЭ и/или забрюшинную лимфодиссекцию при наличии измененных ЛУ в данной зоне по результатам ПЭТ/КТ. Только рТЛАЭ проводили 23 (39,7 %) больным, только забрюшинную СЛАЭ – 3 (5,2 %), рТЛАЭ и забрюшинную СЛАЭ – 32 (55,2 %). Среднее число удаленных ЛУ составило 19 (1–88). У 45 (77,6 %) пациентов выявлены метастазы в ЛУ при плановом гистологическом исследовании (среднее число метастазов – 6). У 31 (86 %) из 36 больных с предоперационным уровнем ПСА $> 4,0$ нг/мл наличие метастазов подтверждено гистологически. Только у 14 пациентов с уровнем ПСА до операции $< 4,0$ нг/мл выявлены метастазы в ЛУ после выполнения СЛАЭ (среднее число метастазов – 3). Адьювантную ГТ после СЛАЭ получили 39 (67,2 %) больных. Ответ на лечение трактовали как снижение уровня ПСА $< 0,2$ нг/мл на 40-й день после операции. Медиана наблюдения составила 39 мес. ПСА-ответ отмечен у 13 (22,4 %) пациентов. Только у 1 больного за весь период наблюдения не выявлено последующего повышения уровня маркера. Клиническое прогрессирование опухолевого процесса диагностировали у 25 (48,1 %) пациентов. От прогрессирования РПЖ умерли 6 (10,3 %) больных (все с наличием метастазов в другие органы, кроме ЛУ по данным ПЭТ/КТ до операции). Показатель 5-летней ОСВ составил

71,1 %. Факторами, достоверно увеличивающими ОСВ, явились уровень ПСА < 4 нг/мл, отсутствие экстралимфатических очагов по данным ПЭТ/КТ и метастатическое поражение 2 и менее ЛУ.

A. Winter и соавт. оценили результаты проведения СЛАЭ у 13 больных РПЖ с метастазами в ЛУ после первичного лечения [17]. Медиана ПСА до операции составила 1,64 нг/мл. СЛАЭ проводили в области патологического накопления препарата в ЛУ по данным выполненной до операции ПЭТ/КТ. У 11 из 13 больных метастазы в ЛУ подтверждены гистологически. В 13 из 16 ЛУ, трактовавшихся при ПЭТ/КТ как метастазы, гистологически подтверждено наличие опухолевых клеток. У 10 из 11 пациентов зарегистрирован ПСА-ответ после операции, т.е. снижение уровня ПСА < 0,2 нг/мл без проведения ГТ. У 3 больных достигнута полная ремиссия в течение всего периода наблюдения без проведения адъювантной ГТ после выполненной СЛАЭ (медиана наблюдения – 72 мес).

N. Suardi и соавт. объединили опыт 5 медицинских центров, проанализировав результаты лечения 162 больных с рецидивом РПЖ после первичной радикальной терапии и наличием метастазов в ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином [18, 19]. Средний уровень и медиана предоперационного уровня ПСА составили 3,6 и 1,9 нг/мл соответственно. Средняя продолжительность периода наблюдения до развития биохимического рецидива – 29,2 мес. Среднее число и медиана удаленных ЛУ – 25 и 20 соответственно. По объему лимфодиссекции больные распределены следующим образом: ТЛАЭ выполнена 76 (46,9 %) больным, забрюшинная СЛАЭ – 2 (1,2 %), одновременно ТЛАЭ и забрюшинная СЛАЭ – 84 (51,9 %). Метастатическое поражение ЛУ подтверждено гистологически у 132 (81,4 %) пациентов. Среднее число и медиана диагностированных метастазов в ЛУ составили 6,1 и 2,0 соответственно. У 66 (40,7 %) больных после спасительной ТЛАЭ отмечен полный биохимический ответ в течение 40 мес последующего наблюдения. В данной группе больных показатели 3- и 5-летней безрецидивной биохимической выживаемости составили соответственно 59 и 40 %. У 11 пациентов на протяжении 5 лет наблюдения не зарегистрировано биохимического рецидива без проведения ГТ. По данным мультивариантного регрессионного анализа по Коксу только количество метастазов (≤ 2) в ЛУ и наличие полного биохимического ответа (снижение уровня ПСА < 0,2 нг/мл) после СЛАЭ явились независимыми благоприятными факторами прогноза.

Таким образом, стандарты лечебной концепции у больных РПЖ с единичными метастазами после первичного лечения могут быть пересмотрены в ближайшее время. СЛАЭ может эффективно применяться у тщательно отобранных больных с лимфогенным прогрессированием РПЖ после радикального лече-

ния. В статье представлен опыт 3 центров России использования СЛАЭ у таких пациентов.

Цель исследования – оценить результаты СЛАЭ у больных РПЖ с прогрессированием заболевания после радикальных методов терапии.

Материалы и методы

Исследование проведено на базе 3 центров – МНИОИ им. П.А. Герцена, РНЦРХТ и НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Всего были включены 57 больных с биохимическим прогрессированием РПЖ после проведенного радикального лечения и подтвержденными единичными метастазами в ЛУ по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином: 22 (38,6 %) пациентам лечение выполнено в МНИОИ им. П.А. Герцена, 24 (42,1 %) – в РНЦРХТ и 11 (19,3 %) – в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Олигометастатическое лимфогенное прогрессирование заболевания подтверждено у всех больных по данным ПЭТ/КТ с ¹¹С-холином: выявлены метастатические ЛУ при отсутствии данных о наличии метастазов другой локализации и местного рецидива заболевания. У 44 (77,2 %) больных метастазы в ЛУ отмечены после проведенного ранее хирургического лечения, у 7 (12,3 %) – после дистанционной лучевой терапии, у 4 (7,0 %) – после брахитерапии. После применения фокальных методов терапии (HIFU (high intensity focused ultrasound, ультразвуковая абляция предстательной железы) или криотерапии) лимфогенное прогрессирование РПЖ при отсутствии данных о местном рецидиве по данным ПЭТ/КТ отмечено у 2 (3,5 %) больных (рис. 1). Характеристика пациентов до первичного лечения представлена в табл. 1. Средний возраст больных на момент выполнения СЛАЭ составил 63,2 ± 6,9 года (54–74 года), средний уровень ПСА перед СЛАЭ – 6,6 ± 5,8 (0,6–16,4) нг/мл, медиана уровня ПСА – 2,5 нг/мл. Среднее время от инициальной терапии до СЛАЭ – 23,6 ± 26,4 (9–142) мес.

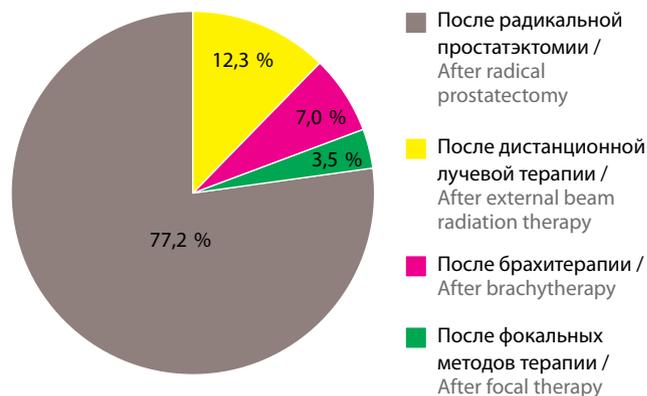


Рис. 1. Распределение больных в зависимости от вида проведенной инициальной терапии

Fig. 1. Distribution of patients by initial therapy

Таблица 1. Характеристика больных до проведения инициальной терапии ($n = 57$)

Table 1. Baseline data on patients before initial therapy ($n = 57$)

Показатель Measure	Значение Value
Средний уровень ПСА, нг/мл Average PSA level, ng/ml	22,1 ± 18,3 (5,6–114,0)
Категория cT, n (%): cT category, n (%):	
T1c–T2c	20 (35,1)
T3a–T4	37 (64,9)
Сумма баллов по шкале Глисона по данным биопсии, n (%): Total Gleason score based on biopsy data, n (%):	
≤ 6	25 (43,9)
7 (3 + 4)	13 (22,8)
7 (4 + 3)	9 (15,8)
8–10	10 (17,5)

Примечание. Здесь, в табл. 2, 3 и на рис. 2, 9, 11, 12:

ПСА – простатический специфический антиген.

Note. Here and in Tables 2, 3 and in Fig. 2, 9, 11, 12: PSA – prostate-specific antigen.

При подгрупповом анализе больных, оперированных в 3 центрах, статистически значимых различий по основным клиническим факторам прогноза до проведения первичного лечения (уровню инициального ПСА, дифференцировке опухоли по сумме баллов по шкале Глисона по данным биопсии, клинической стадии до проведения инициальной терапии) не отмечено, $p > 0,05$. Процент положительных биоптатов как прогностический фактор оценен только у 22 больных, оперированных в МНИОИ им. П. А. Герцена, и составил 73,6 ± 30,3 % (20–100 %).

Характеристика подгруппы больных с лимфогенным прогрессированием заболевания после РПЭ перед выполнением СЛАЭ представлена в табл. 2.

Статистически значимых различий по уровню ПСА перед проведением СЛАЭ в подгруппах больных, оперированных в 3 центрах, не отмечено (рис. 2).

В подгруппе пациентов с лимфогенным прогрессированием после выполненной ранее РПЭ статистически значимых различий морфологической стадии, дифференцировки опухоли в удаленной предстательной железе и количества выявленных метастазов в 3 различных центрах также не отмечено ($p > 0,05$).

У всех больных наличие метастазов в ЛУ при отсутствии данных о местном рецидиве или метастазах в другие органы подтверждено по данным ПЭТ/КТ с холином (рис. 3).

Медиана метастатических ЛУ, выявленных по данным ПЭТ/КТ до СЛАЭ, составила 3 (диагностировано

Таблица 2. Характеристика подгруппы больных с лимфогенным прогрессированием заболевания после РПЭ до проведения СЛАЭ ($n = 44$)

Table 2. Data on a subgroup of patients with lymphogenic progression of the disease after RP and before SL ($n = 44$)

Показатель Measure	Значение Value
Средний уровень ПСА, нг/мл Average PSA level, ng/ml	6,6 ± 5,8 (0,6–16,4)
Среднее время от РПЭ до проведения СЛАЭ, мес Average time between RP and SL, months	22,5 ± 29,9 (9–142)
Категория pT, n (%): pT category, n (%):	
pT2c	13 (29,5)
pT3a–T4	31 (70,5)
Сумма баллов по шкале Глисона после операции, n (%): Total Gleason score after surgery, n (%):	
6	4 (9,1)
7 (3 + 4)	11 (25,0)
7 (4 + 3)	13 (29,5)
8–10	16 (36,4)
Категория pN, n (%): pN category, n (%):	
pN0	38 (86,4)
pN+	6 (13,6)

Примечание. Здесь и в табл. 3: РПЭ – радикальная простатэктомия; СЛАЭ – спасительная лимфаденэктомия.

Note. Here and in Table 3: RP – radical prostatectomy; SL – salvage lymphadenectomy.

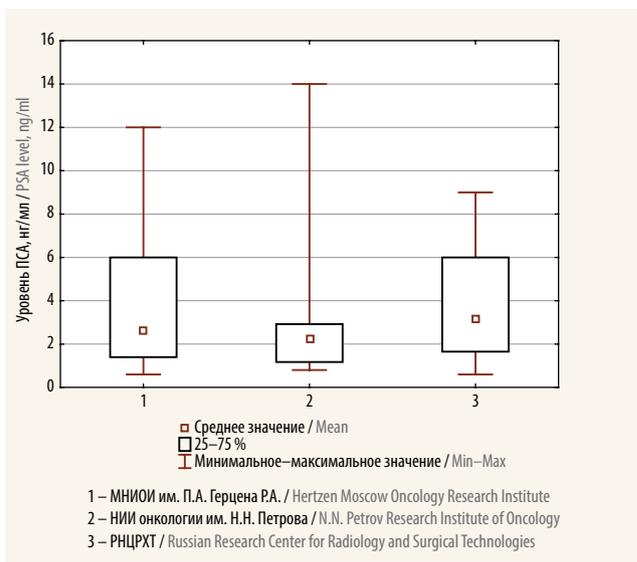


Рис. 2. Медианы уровня ПСА перед выполнением спасительной лимфаденэктомии у больных в 3 различных центрах

Fig. 2. Median PSA level before salvage lymphadenectomy in patients at the 3 centers

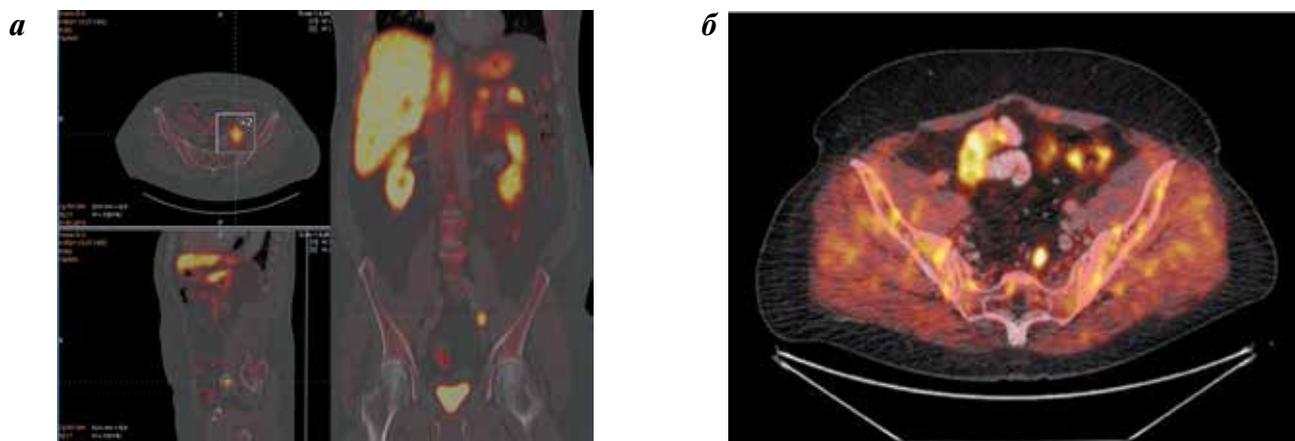


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией: а – больной Б., 62 лет, с лимфогенным прогрессированием заболевания после проведения радикальной простатэктомии от 09.2011; б – больной Г., 57 лет, с лимфогенным прогрессированием заболевания после проведения радикальной простатэктомии от 03.2011

Fig. 3. Positron emission tomography coupled with computed tomography: a – patient B., 62 years, with lymphogenic progression of the disease after radical prostatectomy in September of 2011; б – patient G., 57 years, with lymphogenic progression of the disease after radical prostatectomy in March of 2011



Рис. 4. Метастаз, локализующийся в проекции общих подвздошных сосудов слева

Fig. 4. Metastasis localized in the projection of left iliac vessels

от 1 до 7 метастазов). В исследование включали только больных с локализацией измененных ЛУ в полости малого таза, не выше уровня бифуркации аорты. Всем пациентам, включенным в исследование в 3 центрах, выполняли рТЛАЭ открытым или лапароскопическим доступом с удалением метастатически измененных ЛУ. Кроме того, произведено удаление ЛУ из всех зон в полости малого таза вне зависимости от локализации метастазов (рис. 4–7).

После выполненной СЛАЭ всем больным проводили строгое динамическое наблюдение. Через 1 мес после СЛАЭ всем пациентам определяли уровень ПСА. При выявленном снижении уровня ПСА за больным продолжали наблюдать без назначения дополнительной лекарственной терапии. ГТ рекомендовали только при обнаружении признаков прогрессирования заболевания или при увеличении уровня ПСА. Полную ремиссию заболевания трактовали

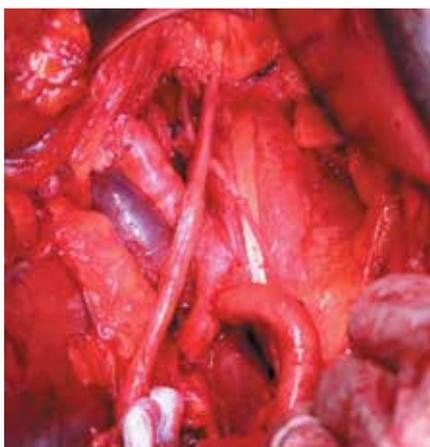


Рис. 5. Вид операционного поля после выполненной расширенной спасительной лимфаденэктомии

Fig. 5. View of the operation field after extended salvage lymphadenectomy

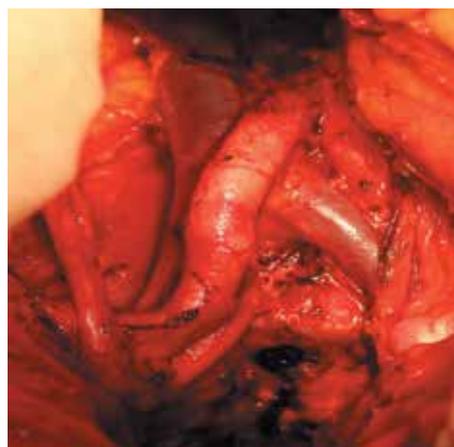




Рис. 6. Макропрепарат и схема границ лимфодиссекции
Fig. 6. Gross specimen and a diagram of lymph node dissection boundaries

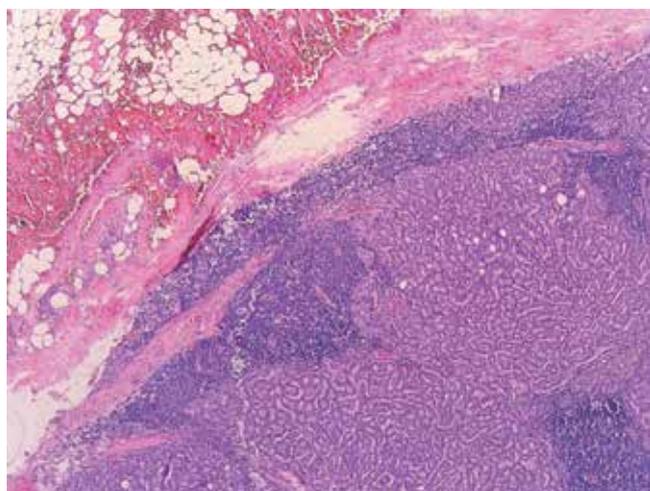


Рис. 7. Микропрепарат. Метастаз рака предстательной железы в лимфатический узел
Fig. 7. Micro-specimen. Prostate cancer metastasis in a lymph node

как снижение уровня ПСА до значений $\leq 0,2$ нг/мл после операции.

Результаты и обсуждение

По данным планового морфологического исследования медиана удаленных ЛУ составила 16 (от 3 до 40). Метастазы в удаленные ЛУ выявлены у 53 (93 %) больных. Отметим, что у некоторых пациентов при плановом морфологическом исследовании материала после расширенной СЛАЭ обнаружены дополнительные метастазы в ЛУ, которые не были определены по данным предоперационной ПЭТ/КТ. Так, дополнительные метастазы в ЛУ выявлены у 24 (45,3 %) из 53 больных. Медиана выявленных при рутинном морфологическом исследовании метастазов составила 3 (от 1 до 22 метастазов). У 4 (7 %) пациентов в удаленных ЛУ метастазов не выявлено, в связи с сохраняющимся высоким

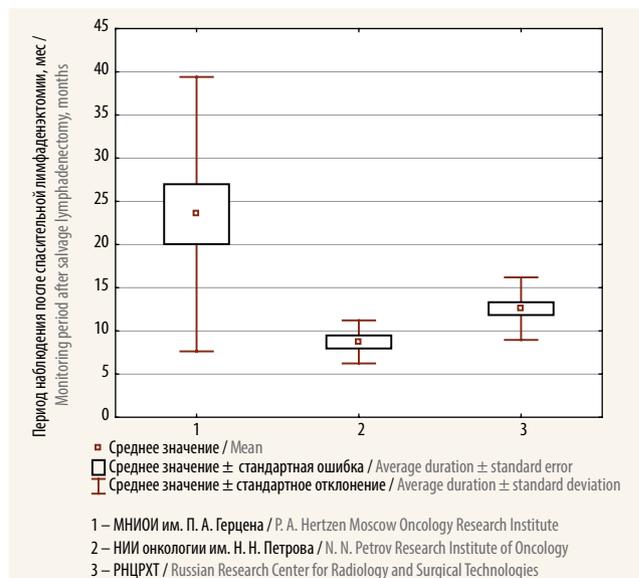


Рис. 8. Средняя длительность периода наблюдения в 3 исследовательских центрах
Fig. 8. Average duration of monitoring in the 3 research centers

уровнем ПСА после операции им рекомендовано проведение ГТ. Данная группа больных исключена из анализа выживаемости.

Средний период наблюдения за больными в общей группе пациентов составил $16,8 \pm 12,3$ мес, медиана – 12 мес (6–48 мес). При подгрупповом анализе отмечены статистически значимые различия периода наблюдения в подгруппах пациентов, оперированных в разных центрах. Так, средний период наблюдения за больными, прооперированными в МНИОИ им. П. А. Герцена, составил $23,5 \pm 15,9$ (6–48) мес, в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова – $8,7 \pm 2,5$ (6–12) мес, в РНЦРХТ – $12,6 \pm 3,6$ (6–18) мес; $p = 0,0056$. Таким образом, длительность периода наблюдения достоверно отличалась в 3 центрах, что, вероятно, связано с различной давностью выполненных операций в центрах (рис. 8).

При оценке динамики уровня ПСА через 1 мес после выполненной СЛАЭ ответ на проведенную терапию в виде снижения уровня маркера отмечен у 47 (82,5 %) больных. У 10 (17,5 %) пациентов наблюдали стабилизацию или увеличение уровня ПСА.

Динамика уровня ПСА через 1 мес после выполненной СЛАЭ представлена на рис. 9. Как видно из графика, снижение уровня ПСА ≥ 50 % от исходного значения, установленного при выявлении биохимического прогрессирования заболевания до проведения СЛАЭ, через 1 мес после операции зарегистрировано у 38 (66,7 %) больных. Полный ответ в виде снижения маркера $\leq 0,2$ нг/мл отмечен у 13 (22,8 %) пациентов.

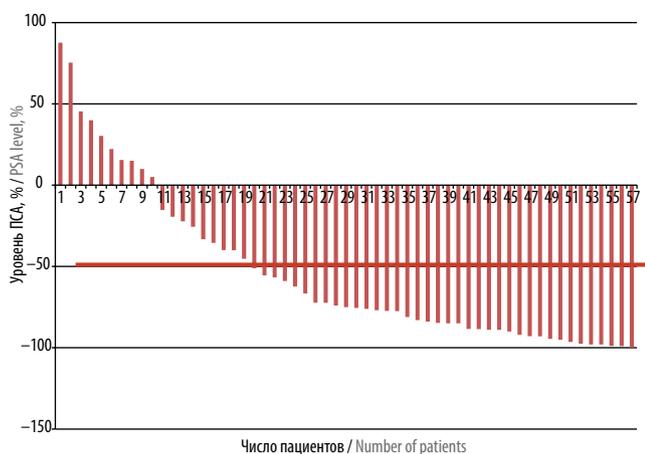


Рис. 9. Динамика уровня ПСА через 1 мес после выполненной спасительной лимфаденэктомии
 Fig. 9. PSA level dynamics 1 month after salvage lymphadenectomy

Из графика видно, что у большинства больных через 1 мес после выполнения СЛАЭ отмечено значительное снижение уровня ПСА. Проведение рутинной расширенной СЛАЭ с удалением не только верифицированных при ПЭТ/КТ метастазов, но и всех резидуальных ЛУ из полости малого таза было ассоциировано с хорошим биохимическим ответом у большинства пациентов, включенных в исследование. Отсутствие эффекта от терапии и рост уровня маркера зарегистрированы у 10 (17,5 %) больных, из них у 4 (7 %) не выявлено метастазов в удаленные ЛУ, у 6 – с обширным метастатическим поражением ЛУ. Вероятно, отсутствие положительной динамики в виде снижения уровня ПСА у больных с множественными метастазами в ЛУ связано с дальнейшим прогрессированием заболевания и появлением метастазов в другие органы. Отсутствие метастазов в удаленные ЛУ может быть связано как с неудовлетворительным качеством выполненной лимфодиссекции, так и с погрешностью методики ПЭТ/КТ (ложноположительные результаты). Больным с отсутствием эффекта в виде снижения уровня ПСА через 1 мес после СЛАЭ рекомендовано проведение адьювантной ГТ. Данная когорта пациентов исключена из анализа выживаемости.

За медиану периода наблюдения (12 мес) в общей группе больных биохимический рецидив заболевания, трактуемый как увеличение уровня ПСА в 3 последовательных измерениях, отмечен у 28 (49,1 %) пациентов. Среднее время от проведения СЛАЭ до роста уровня ПСА в общей группе больных составило $12,6 \pm 10,3$ мес (6–48 мес). Среднее время от выполнения операции до увеличения уровня ПСА в подгруппе пациентов, прооперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена, составило $18,5 \pm 14,9$ (6–48) мес, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова – $6,8 \pm 1,45$ (6–9) мес, в РНЦРХТ – $10,0 \pm 4,2$ (6–18) мес; $p = 0,03$ (рис. 10).

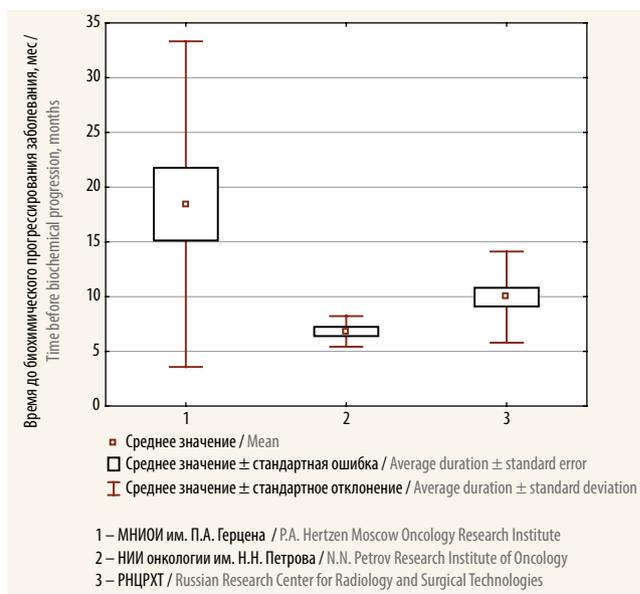


Рис. 10. Среднее время до биохимического прогрессирования заболевания в подгруппах больных, оперированных в 3 различных центрах
 Fig. 10. Average time before biochemical progression in subgroups of patients who underwent surgery at the 3 different centers

Достоверные различия в подгруппах, вероятно, связаны с более коротким периодом наблюдения за больными, которых оперировали в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и РНЦРХТ.

Отметим, что у ряда пациентов в подгруппе хорошего ответа при снижении уровня ПСА более чем на 90 % от предоперационного значения через 1 мес после операции наблюдали длительный безрецидивный период. Так, у 11 (23,4 %) из 47 больных с ПСА-ответом после операции отмечена стабилизация заболевания на протяжении более 12 мес. За это время пациенты не получали дополнительного лечения. По данным однофакторного регрессионного анализа по Коксу, снижение уровня ПСА более чем на 90 % от исходного предоперационного значения явилось достоверным предиктором хорошего прогноза (отношение рисков (ОР) 1,6; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,2–2,1; $p = 0,002$). Результаты однофакторного регрессионного анализа представлены в табл. 3.

Наличие экстракапсулярной экстензии опухоли за пределы капсулы ЛУ стало значимым предиктором развития биохимического рецидива у больных после выполнения СЛАЭ (ОР 2,8; 95 % ДИ 1,0–8,1; $p = 0,05$). По данным многофакторного регрессионного анализа уровень ПСА через 1 мес после проведения операции был независимым предиктором ПСА-безрецидивной выживаемости больных (ОР 1,5; 95 % ДИ 1,1–2,1; $p = 0,02$).

В общей группе больных 3-летняя ПСА-безрецидивная выживаемость составила $21,0 \pm 9,4$ %. Досто-

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа по Коксу основных факторов прогноза, влияющих на вероятность развития биохимического рецидива

Table 3. Results of Cox one-factor regression analysis of the main prognostic factors affecting probability of biochemical relapse development

Фактор прогноза Prognostic factor	<i>p</i>	Отношение рисков Odds ratio	95 % доверительный интервал 95 % confidence interval
Клиническая стадия (сТ) Clinical stage (cT)	0,90	1,02	0,72–1,44
Морфологическая стадия (pT) Morphological stage (pT)	0,13	1,78	0,84–3,78
Сумма баллов по шкале Глисона при биопсии Total Gleason score at biopsy	0,57	1,04	0,46–1,53
Сумма баллов по шкале Глисона после РПЭ Total Gleason score after RP	0,62	1,11	0,76–1,75
Период от инициальной терапии до выполнения СЛАЭ Time between initial therapy and SL	0,64	0,90	0,96–1,01
Уровень ПСА до выполнения СЛАЭ PSA level before SL	0,30	1,01	0,99–1,04
Число удаленных при СЛАЭ лимфатических узлов Number of lymph nodes removed by SL	0,34	0,97	0,92–1,03
Число метастазов после выполнения СЛАЭ Number of metastases after SL	0,08	1,12	0,98–1,45
Наличие экстракапсулярной экстензии опухоли за пределы капсулы лимфатического узла Presence of extracapsular tumor extension beyond lymph node capsule	0,05*	2,80*	1,00–8,10*
Уровень ПСА через 1 мес после выполнения СЛАЭ PSA level 1 month after SL	0,0006*	1,60*	1,23–2,11*

*Статистически значимые различия.

*Statistically significant difference.

верных отличий ПСА-безрецидивной выживаемости в подгруппах пациентов, оперированных в разных центрах, не отмечено ($p = 0,09$), что, возможно, связано с коротким периодом наблюдения и небольшим числом больных в подгруппах. Тем не менее зарегистрирована тенденция к увеличению показателей ПСА-безрецидивной выживаемости в медицинском центре с более длительным периодом наблюдения за больными (рис. 11, 12).

За весь период наблюдения умерли 2 (3,5 %) пациента по причине прогрессирования основного заболевания. Таким образом, 5-летняя общая выживаемость и ОСВ в общей когорте больных были сопоставимы и составили $92,8 \pm 6,8$ %.

Заключение

Таким образом, СЛАЭ – эффективный метод терапии больных с наличием лимфогенного прогрессирования РПЖ после проведенного радикального лечения, демонстрирующий удовлетворительные он-

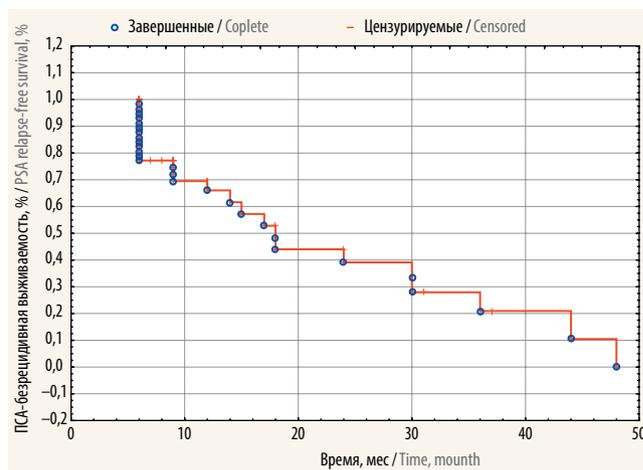


Рис. 11. Трехлетняя ПСА-безрецидивная выживаемость в общей группе больных

Fig. 11. Three-year PSA relapse-free survival in all patients

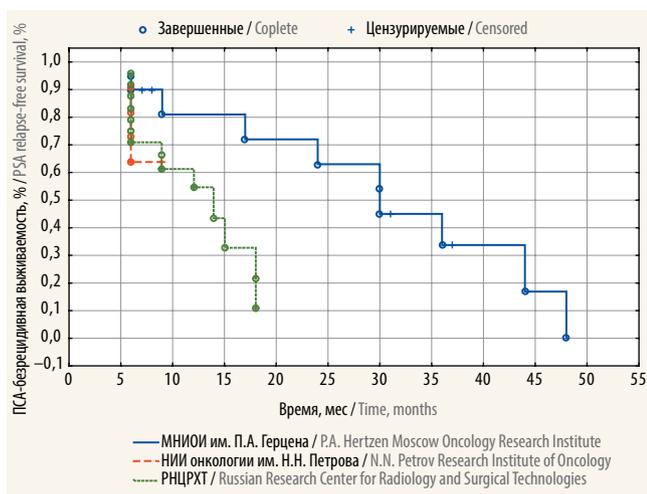


Рис. 12. Трехлетняя ПСА-безрецидивная выживаемость больных, прооперированных в разных центрах

Fig. 12. Three-year PSA relapse-free survival in patients who underwent surgery at different centers

кологические результаты. У большинства пациентов СЛАЭ ассоциирована с хорошим ответом на терапию в виде снижения уровня ПСА и длительным безрецидивным периодом. У некоторых больных удаление лимфогенных метастазов позволяет отсрочить или отказаться от проведения ГТ и надеяться на увеличение показателей общей выживаемости. Несмотря на ряд существенных недостатков данной публикации, таких как отсутствие рандомизации, разнородные группы больных (рецидивы после хирургического, лучевого лечения и фокальных методов терапии), а также применение различных хирургических методик (открытая или лапароскопическая операция), эта работа является первым в России исследованием, оценившим результаты инновационного метода СЛАЭ в 3 крупных центрах. Обнадешивающие результаты исследования диктуют необходимость дальнейшего изучения метода СЛАЭ у больных РПЖ и систематизации накопленных данных в целях ее внедрения в широкую клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, 2016. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and fatality). Eds. by: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: FGBU “Moskovskiy nauchno-issledovatel’skiy onkologicheskii institut im. P.A. Gertsena” – filial FGBU “Natsional’nyy meditsinskiy issledovatel’skiy radiologicheskii tsentr” Minzdrava Rossii, 2016. 250 p. (In Russ.)].
2. Han M., Partin A.W., Pound C.R. et al. Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: the 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 2001;28(3):555–65. PMID: 11590814.
3. Simmons M.N., Stephenson A.J., Klein E.A. Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. *Eur Urol* 2007;51(5):1175–84. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.01.015. PMID: 17240528.
4. Suardi N., Porter C.R., Reuther A.M. et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* 2008;112(6):1254–63. DOI: 10.1002/cncr.23293. PMID: 18286530.
5. Roehl K.A., Han M., Ramos C.G. et al. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172(3):910–4. DOI: 10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb. PMID: 15310996.
6. Pound C.R., Partin A.W., Eisenberger M.A. et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281(17):1591–7. PMID: 10235151.
7. Schweizer M.T., Zhou X.C., Wang H. et al. Metastasis-free survival is associated with overall survival in men with PSA-recurrent prostate cancer treated with deferred androgen deprivation therapy. *Ann Oncol* 2013;24(11):2881–6. DOI: 10.1093/annonc/mdt335. PMID: 23946329.
8. Garcia J.R., Morenco C., Valls F. et al. Diagnostic performance of bone scintigraphy and 11C-choline PET/CT in the detection of bone metastases in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol* 2015;34(3):155–61. DOI: 10.1016/j.remnm.2014.08.001. PMID: 25443648.
9. von Eyben F.E., Kairemo K. Metaanalysis of 11C-holine and 18F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014;35(3):221–30. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000040. PMID: 24240194.
10. Afshar-Oromieh A., Zechmann C.M., Malcher A. et al. Comparison of PET imaging with a ⁶⁸Ga-labelled PSMA ligand and ¹⁸F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(1):11–20. DOI: 10.1007/s00259-013-2525-5. PMID: 24072344.
11. Власова О.П., Герман К.Э., Крылов В.В. и др. Новые радиофармпрепараты для диагностики и лечения метастатического рака предстательной железы на основе ингибиторов протастатического мембранного антигена. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2015;70(3):360–6. [Vlasova O.P., German K.E., Krylov V.V. et al. New radiopharmaceuticals based on inhibitors of prostate-specific membrane antigen for metastatic prostate cancer diagnostics and treatment. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk = Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2015;70(3):360–6. (In Russ.)]. DOI: 10.15690/vramn.v70i3.1334.
12. Eiber M., Maurer T., Souvatzoglou M. et al. Evaluation of hybrid 68Ga-PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2015;56(5):668–74. DOI: 10.2967/jnumed.115.154153. PMID: 25791990.
13. Osborne J.R., Akhtar N.H., Vallabhajosula S. et al. Prostate-specific membrane antigen-based imaging. *Urol Oncol* 2013;31(2):144–54. DOI: 10.1016/j.urolonc.2012.04.016. PMID: 22658884.
14. Rigatti P., Suardi N., Briganti A. et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by ¹¹C-choline positron emission tomography/computed

tomography. Eur Urol 2011;60(5):935–43.
DOI: 10.1016/j.eururo.2011.07.060.
PMID: 21840116.

15. Jilg C.A., Rischke H.C., Reske S.N. et al. Salvage lymph node dissection with adjuvant radiotherapy for nodal recurrence of prostate cancer. J Urol 2012;188(6):2190–7.
DOI: 10.1016/j.juro.2012.08.041. PMID: 23083862.
16. Tilki D., Mandel P., Seeliger F. et al. Salvage lymph node dissection for nodal recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2015;193(2):484–90.

DOI: 10.1016/j.juro.2014.08.096.
PMID: 25180792.

17. Winter A., Henke R.P., Wawroschek F. Targeted salvage lymphadenectomy in patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume lymph node recurrence over a long-term follow-up. BMC Urol 2015;15:10.
DOI: 10.1186/s12894-015-0004-y.
PMID: 25881245.
18. Suardi N., Karnes J., Joniau S. et al. Salvage

lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and imaging-detected nodal metastases. J Urol 2013;189:e317–8.
19. Suardi N., Gandaglia G., Gallina A. et al. Long-term outcomes of salvage lymph node dissection for clinically recurrent prostate cancer: results of a single-institution series with a minimum follow up of 5 years. Eur Urol 2015;67(2):299–309.
DOI: 10.1016/j.eururo.2014.02.011.
PMID: 24571959.