

Спасительная лимфаденэктомия у пациентов с подтвержденным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы

Е.И. Велиев^{1, 2}, А.А. Томилов¹, А.Б. Богданов^{1, 2}

¹ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²кафедра урологии и хирургической андрологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Андрей Александрович Томилов toandrei33@yandex.ru

Введение. В связи с развитием визуализирующих методов исследования в гетерогенной группе пациентов с рецидивом рака предстательной железы появилась возможность выявлять случаи олигометастатического поражения.

Цель исследования – оценка среднесрочных хирургических и онкологических результатов спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ) у пациентов с подтвержденным по данным позитронной эмиссионной томографии/компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы.

Материалы и методы. Представлен опыт лечения 13 пациентов с рецидивом рака предстательной железы, которым выполнена СЛАЭ. Оценены характеристики пациентов до СЛАЭ, хирургические и онкологические результаты. Проведено сравнение результатов СЛАЭ после ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (⁶⁸Ga-ПСМА).

Результаты. Медиана возраста составила 65 лет (интерквартильный размах (IQR) 59–70 лет), медиана уровня простатического специфического антигена – 2,8 нг/мл (IQR 1,3–4,6 нг/мл). Осложнения выявлены у 4 из 13 пациентов (не более IIIa степени по классификации Clavien–Dindo). При медиане времени наблюдения 46 мес (IQR 11–50 мес) ответ на СЛАЭ отмечен у 6 больных, из них полный ответ (уровень простатического специфического антигена <0,2 нг/мл) – у 4. Медиана времени до назначения андрогендепривационной терапии после СЛАЭ составила 13,6 мес (IQR 5,2–30,7 мес). У 5 пациентов при максимальном периоде наблюдения андрогендепривационная терапия не проводится. Статистически значимых различий между пациентами, которым СЛАЭ выполнена после ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸Ga-ПСМА, за исключением периода наблюдения, не выявлено.

Заключение. Таким образом, СЛАЭ у тщательно отобранных пациентов является безопасным вмешательством, позволяющим добиться отсрочки или полной отмены андрогендепривационной терапии в представленные периоды наблюдения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, спасительная лимфаденэктомия, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Велиев Е.И., Томилов А.А., Богданов А.Б. Спасительная лимфаденэктомия у пациентов с подтвержденным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы. Онкоурология 2018;14(4):79–86.

DOI: 10.17650/1726-9776-2018-14-4-79-86

Salvage lymph node dissection in patients with oligometastatic recurrence of prostate cancer confirmed by PET-CT

E.I. Veliev^{1, 2}, A.A. Tomilov¹, A.B. Bogdanov^{1, 2}

¹S.P. Botkin City Clinical Hospital of the Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Department of Urology and Surgical Andrology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Background. Due to the development of visualization methods of examination in a heterogenous group of patients with prostate cancer recurrence, it has become possible to detect cases of oligometastatic disease.

The objective is to evaluate intermediate term surgical and oncological results of salvage lymph node dissection (sLND) in patients with oligometastatic recurrence of prostate cancer confirmed by positron emission tomography-computed tomography (PET-CT).

Materials and methods. The experience of treatment of 13 patients with recurrent prostate cancer who underwent sLND is presented. The characteristics of patients prior to sLND, surgical and oncological results were evaluated. A comparison of sLND results after PET-CT with choline and ⁶⁸Ga-prostate specific membrane antigen (⁶⁸Ga-PSMA) was performed.

Results. Median age was 65 years (interquartile range (IQR) 59–70 years), median level of prostate-specific antigen was 2.8 ng/ml (IQR 1.3–4.6 ng/ml). Complications were observed in 4 of 13 patients (grade IIIa or lower per the Clavien–Dindo classification). Median follow-up duration was 46 months (IQR 11–50 months), response to sLND was observed in 6 patients and full response (prostate-specific antigen level <0.2 ng/ml) in 4. Median time to prescription of androgen deprivation therapy after sLND was 13.6 months (IQR 5.2–30.7 months). In 5 patients, for maximum follow-up period androgen deprivation therapy wasn't performed. No statistically significant differences between patients who underwent sLND after PET-CT with choline and ⁶⁸Ga-PSMA, were observed except for the follow-up period.

Conclusion. Therefore, sLND in carefully selected patients is a safe intervention allowing to delay or fully cancel androgen deprivation therapy in the presented follow-up period.

Key words: prostate cancer, salvage lymph node dissection, PET-CT

For citation: Veliev E.I., Tomilov A.A., Bogdanov A.B. Salvage lymph node dissection in patients with oligometastatic recurrence of prostate cancer confirmed by PET-CT. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2018;14(4):79–86.

Введение

Несмотря на хорошие показатели раковоспецифической выживаемости, у 20–30 % пациентов после выполнения радикальной простатэктомии (РПЭ) развивается биохимический рецидив (БХР) [1], а при сочетании нескольких неблагоприятных дооперационных факторов риск его возникновения значительно возрастает [2]. Известно, что БХР связан с увеличением раковоспецифической смертности и может быть следствием как местного рецидива, так и метастазирования [3]. В большинстве случаев вне зависимости от локализации рецидива в качестве лечения назначаются дистанционная лучевая терапия, андрогендепривационная терапия (АДТ), их комбинация или наблюдение (у асимптоматических пациентов) [4]. Группа пациентов с БХР гетерогенна: у пациентов с висцеральными и костными метастазами имеет место плохой прогноз, однако в случае вовлечения только лимфатических узлов поражение может носить олигометастатический (локально-региональный) характер [5–7]. Как и при злокачественных новообразованиях других локализаций, спасительная лимфаденэктомия (СЛАЭ) при ограниченном поражении лимфатических узлов может отсрочить клиническую прогрессию и применение системной терапии [8]. Стоит отметить, что для лечения олигометастатического поражения важно опираться на визуализирующие методы исследования с адекватной диагностической ценностью при уровнях простатического специфического антигена (ПСА), при которых таргетное лечение наиболее эффективно. В настоящее время в клинической практике в целях выявления олигометастатического поражения используется позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография (ПЭТ/КТ), диагностические возможности которой выше, чем у КТ, магнитно-резонансной томографии или остеосцинтиграфии [9].

В статье представлен опыт клиники урологии РМАНПО и ГКБ им. С.П. Боткина в выполнении СЛАЭ с медианой наблюдения 46 мес.

Цель исследования – оценка среднесрочных хирургических и онкологических результатов СЛАЭ у пациентов с подтвержденным по данным ПЭТ/КТ олигометастатическим рецидивом рака предстательной железы (РПЖ).

Материалы и методы

В исследование включены данные 13 пациентов с рецидивом РПЖ, которым с октября 2013 г. по апрель 2018 г. в клинике урологии РМАНПО на базе ГКБ им. С.П. Боткина выполнена СЛАЭ в связи с предполагаемым поражением лимфатических узлов. Оценивали результаты биопсии перед радикальным лечением, особенности РПЭ и лимфаденэктомии (ЛАЭ), послеоперационные сведения, включая время до развития БХР, характеристики пациентов перед ЛАЭ, метод визуализации, особенности СЛАЭ, наблюдение после нее. Оценивали послеоперационные осложнения. БХР после СЛАЭ считалось повышение уровня ПСА >0,2 нг/мл в послеоперационном периоде. В качестве визуализирующего метода использовали ПЭТ/КТ с холином и/или ⁶⁸Ga-простатическим специфическим мембранным антигеном (⁶⁸Ga-ПСМА). При ПЭТ/КТ оценивали максимальное значение стандартного поглощения (maximum standard uptake value, SUVmax), общую радиационную активность. Пациентам с выявленным метастатическим поражением лимфатических узлов малого таза и брюшинного пространства при согласии на оперативное вмешательство выполняли СЛАЭ. Проводили гистологическое исследование удаленных тканей.

Статистическую обработку проводили с помощью программ Microsoft Office Excel и Statistica v. 7.0. Для количественных признаков с распределением, отличающимся от нормального, указывали медиану и интерквартильный размах (IQR) – 25-й и 75-й процентиля. Для сравнения групп использовали метод Манна–Уитни, Z-критерий для долей, критерий Фишера. Корреляционный анализ выполняли с помощью метода Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

РПЭ с тазовой ЛАЭ. У 11 из 13 пациентов в качестве первичного радикального лечения была выполнена РПЭ (в клинике урологии ГКБ им. С.П. Боткина и других учреждениях). Медиана возраста пациентов перед РПЭ составила 61 год (IQR 59–67 лет). Медиана уровня ПСА – 13,5 нг/мл (IQR 7,7–22,0 нг/мл). Сумма баллов по шкале Глисона (индекс Глисона) до операции >7 отмечена у 3 из 11 пациентов. У 1 больного

после ЛАЭ выявлены положительные лимфатические узлы. Послеоперационная стадия $\geq T3$ была у 2 пациентов: выход за пределы капсулы – у 1, поражение семенных пузырьков – у 1. Положительный хирургический край отмечен у 3 пациентов. Медиана времени до развития БХР составила 16 мес (IQR 3,0–24,8 мес).

Спасительная лимфаденэктомия. Медиана времени от первичного радикального лечения до СЛАЭ составила 38,2 мес (IQR 14,8–84,3 мес), медиана возраста – 65 лет (IQR 59–70 лет), медиана уровня ПСА – 2,8 нг/мл (IQR 1,3–4,6 нг/мл). АДТ проводилась 4 из 13 пациентов. Всем больным была выполнена ПЭТ/КТ: 8 – с холином, 5 – с ^{68}Ga -ПСМА. Медиана общей радиационной активности составила 149 МБк (IQR 129–250 МБк). У всех пациентов по результатам ПЭТ/КТ выявлено поражение лимфатических узлов. Медиана SUV_{max} составила 5,6 (IQR 4,0–6,8). Единичный пораженный узел обнаружен у 5 больных, более одного – у 8. Медиана количества выявленных лимфатических узлов составила 1 (IQR 1–2; минимально 1, максимально 7). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Всем пациентам СЛАЭ выполняли открытым доступом. По результатам ПЭТ/КТ таргетная ЛАЭ проведена 1 пациенту, остальным – расширенная ЛАЭ. Медиана продолжительности операции составила 170 мин (IQR 120–260 мин). Медиана кровопотери

во время вмешательства – 100 мл (IQR 75–100 мл), трансфузии не выполнялись. Медиана длительности стояния дренажей – 4 дня (IQR 3–8 дней). Медиана продолжительности госпитализации – 9 дней (9–11 дней). Осложнения отмечены у 4 из 13 пациентов. В табл. 2 отражены осложнения в соответствии с классификацией Clavien–Dindo.

Медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 5 (IQR 4–10; минимально 1, максимально 29). У 4 пациентов с положительными лимфатическими узлами по результатам ПЭТ/КТ при СЛАЭ злокачественного роста не выявлено, у 2 из них проводилась АДТ.

Наблюдение. Медиана времени наблюдения составила 46 мес (IQR 11–50 мес). Ответ на СЛАЭ отмечен у 6 из 13 пациентов, при этом полный ответ (уровень ПСА $< 0,2$ нг/мл) – у 4. Среди пациентов с ответом на СЛАЭ медиана безрецидивной выживаемости составила 8,8 мес (IQR 4,3–10,8 мес). Медиана времени до назначения АДТ после СЛАЭ – 13,6 мес (IQR 5,2–30,7 мес). У 5 из 13 больных при максимальном периоде наблюдения АДТ не проводится. Летальных исходов от РПЖ после СЛАЭ не зарегистрировано. При корреляционном анализе установлено, что у пациентов с полным ответом был меньше индекс Глисона после РПЭ и больше SUV_{max} ($p < 0,05$).

Сравнение ПЭТ/КТ с холином и ^{68}Ga -ПСМА. В нашем исследовании СЛАЭ выполнена после ре-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов ($n = 13$)

Table 1. Main characteristics of the patients ($n = 13$)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	65 (59–70)
Медиана уровня простатического специфического антигена (IQR), нг/мл Medial prostate-specific antigen level (IQR), ng/ml	3,7 (1,0–4,6)
Медиана времени после первичного радикального лечения (IQR), мес Median time after primary radical treatment (IQR), months	71,5 (34,3–90,0)
Визуализация перед спасительной лимфаденэктомией, n : Visualization prior to salvage lymph node dissection, n :	
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА PET-CT with ^{68}Ga -PSMA	5
ПЭТ/КТ с холином PET-CT with choline	8
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -ПСМА и ПЭТ/КТ с холином PET-CT with ^{68}Ga -PSMA and PET-CT with choline	2
Число пораженных лимфатических узлов, обнаруженных при ПЭТ/КТ, n : Number of affected lymph nodes detected during PET-CT, n :	
1	5
>1	8

Примечание. Здесь и в табл. 3: IQR – интерквартильный размах; ПЭТ/КТ – позитронная эмиссионная томография/компьютерная томография; ПСМА – простатический специфический мембранный антиген.

Note. Here and in the table 3: IQR – interquartile range; PET-CT – positron emission tomography-computed tomography; PSMA – prostate-specific membrane antigen.

Таблица 2. Осложнения после выполнения спасительной лимфаденэктомии в соответствии с классификацией Clavien–Dindo

Table 2. Complications after salvage lymph node dissection per the Clavien–Dindo classification

Степень осложнения Complication grade	Осложнение Complication	n
I	Лимфостаз нижней конечности Lymphedema of the lower extremity	1
	Парез ступни Foot paresis	1
II	—	—
IIIa	Лимфоцеле Lymphocele	2
	Травма мочеточника Injury of the ureter	1
IIIb	—	—
IVa	—	—
IVb	—	—
V	—	—

зультатов ПЭТ/КТ как с холином, так и с ⁶⁸Ga-ПСМА (табл. 3).

В группе пациентов, которым СЛАЭ выполнена после ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, был выше индекс Глисона после РПЭ, прошло больше времени после РПЭ, отсутствовали больные с продолжающейся АДТ. В этой группе был ниже уровень ПСА перед СЛАЭ (1,5 нг/мл против 4,1 нг/мл) (см. табл. 3), больше доля пациентов, у которых при СЛАЭ выявлен злокачественный рост (4/5 против 5/8), а также меньше время наблюдения (11,3 мес против 47,7 мес). Тем не менее статистически значимых различий между пациентами, которым СЛАЭ выполнена после ПЭТ/КТ с холином и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА, за исключением времени наблюдения, не выявлено.

Обсуждение

Тазовая ЛАЭ при РПЖ — наиболее точный метод оценки состояния лимфатических узлов, она рекомендуется всем пациентам с промежуточным и высоким риском РПЖ, которым планируется РПЭ [10, 11]. Несмотря на это, частота проведения тазовой ЛАЭ у пациентов промежуточного/высокого риска РПЖ составляет 70,8 %, при этом расширенная тазовая ЛАЭ выполняется лишь у 26,6 % больных [12]. Известно, что у значительного числа пациентов, которым РПЭ выполняли по поводу клинически локализованного РПЖ, развивается БХР [1]. Несмотря на то что лимфогенное метастазирование рассматривается как

системное заболевание, группа таких пациентов гетерогенна [6]. Результаты популяционных исследований показывают, что поражение лимфатических узлов может быть единственной зоной рецидива РПЖ [13, 14]. Первые результаты СЛАЭ у пациентов с рецидивом РПЖ, подтвержденным ПЭТ/КТ, были опубликованы в 2007 г. [15]. В отечественной литературе клинический случай выполнения СЛАЭ при рецидиве РПЖ опубликован в 2014 г. [16]. Результаты последующих исследований показали, что СЛАЭ у отобранной группы пациентов с изолированным поражением лимфатических узлов может рассматриваться как монотерапия или этап мультимодальной терапии [7, 17–19].

В настоящее время число как зарубежных, так отечественных публикаций, подтверждающих эффективность СЛАЭ у пациентов с олигометастатическим РПЖ, растет. Полный биохимический ответ отмечается в 22–73 % случаев, в зависимости от определения рецидива и сопутствующей антиандрогенной терапии [20]. В отечественном многоцентровом исследовании, в которое были включены 57 пациентов, при медиане наблюдения 12 мес полный ответ (уровень ПСА <0,2 нг/мл) отмечен в 22,8 % случаев [21]. Однако у большинства пациентов с полным биохимическим ответом через 12–21 мес развивается очередной БХР [20]. В проведенном нами исследовании полного ответа при максимальном периоде наблюдения удалось добиться у 4 из 13 пациентов, БХР отмечен у 2 из них.

Стоит отметить, что в исследованиях, посвященных результатам СЛАЭ, авторы иногда приходят к противоречивым результатам, что может быть объяснено ограниченным числом наблюдений, включением пациентов с разным анамнезом, различиями в хирургической технике (границы ЛАЭ, доступ), а также вариабельностью терапии до СЛАЭ и после нее [20]. Объяснить это можно и тем, что большая часть публикаций базируются на ретроспективных исследованиях, основанных на визуализирующих методах до появления ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА [22]. При этом приемлемая диагностическая ценность ПЭТ/КТ с холином достигается при уровне ПСА >2 нг/мл, а значительная часть пациентов, включаемых в исследования СЛАЭ, уже подверглись лучевой или гормональной терапии [23]. Кроме того, точность определения очагов лимфогенного поражения при рецидиве РПЖ с помощью ПЭТ/КТ с холином зависит от уровня ПСА перед исследованием, индексом Глисона и других клинических факторов [24]. Результаты ряда исследований показывают преимущество ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА перед ПЭТ/КТ с холином, особенно у пациентов с уровнем ПСА <2 нг/мл [25–27].

При прямом сравнении методов отмечено, что у ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА достоверно выше

Таблица 3. Характеристики пациентов в зависимости от метода визуализации

Table 3. Characteristics of the patients depending on visualization methods

Показатель Characteristic	ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 13) PET-CT with choline and ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 13)	ПЭТ/КТ с холином (n = 8) PET-CT with choline (n = 8)	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 5) PET/CT with ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 5)	p
Медиана возраста (IQR), лет Median age (IQR), years	64 (59–68)	65 (62–70)	59 (56–67)	0,13
Медиана уровня простатического специфического антигена перед РПЭ (IQR), нг/мл Median prostate-specific antigen level prior to RP, ng/ml	10 (6,5–15,0)	9,4 (6,0–12,5)	15 (7–114)	0,15
Сумма баллов по шкале Глисона после РПЭ (IQR) Gleason score after RP (IQR)	6 (5–7)	6 (5–6)	7 (6–8)	0,34
Число пациентов с продолжающейся гормональной терапией перед СЛАЭ, n Number of patients with continued hormone therapy prior sLND, n	4	4	0	0,10
Медиана времени после первичного радикального лечения (IQR), лет Median time after primary radical treatment (IQR), years	71,5 (34,3–90,0)	56,6 (30,2–76,9)	90 (34,7–96,1)	0,51
Медиана SUVmax (IQR) Median SUVmax (IQR)	5,6 (4,0–6,8)	5,5 (3,4–5,8)	7,7 (4,0–10,6)	0,25
Медиана уровня простатического специфического антигена перед СЛАЭ (IQR), нг/мл Median prostate-specific antigen level prior to sLND (IQR), ng/ml	3,7 (1,0–4,6)	4,1 (1,2–13,0)	1,5 (0,8–4,4)	0,74
Медиана числа удаленных лимфатических узлов (IQR) Median number of removed lymph nodes (IQR)	5 (4–10)	5 (4–12)	6 (3–9)	0,78
Медиана продолжительности операции (IQR), мин Median surgery duration (IQR), min	170 (120–260)	120 (120–143)	270 (210–275)	0,87
Медиана кровопотери (IQR), мл Median blood loss (IQR), ml	100 (75–100)	75 (28–138)	100 (100–100)	0,76
Медиана длительности стояния дренажей (IQR), дни Median duration of drainage (IQR), days	4 (3–8)	3 (3–5)	6 (5–9)	0,31
Медиана длительности госпитализации (IQR), дни Median hospitalization duration (IQR), days	9 (9–11)	10 (9–15)	9 (9–9)	0,28
Число пациентов с подтвержденным злокачественным ростом при СЛАЭ, n Number of patients with confirmed malignant growth in sLND, n	9/13	5/8	4/5	0,51
Медиана времени наблюдения (IQR), мес Median follow-up period (IQR), months	46,4 (11,3–50,7)	47,7 (45,7–51,1)	11,3 (10,1–17,6)	0,046
Ответ на ЛАЭ, n: Response to LND, n:				
полный complete	4	2	2	0,43
неполный partial	2	1	1	0,57
отсутствует absent	7	5	2	0,43

Показатель Characteristic	ПЭТ/КТ с холином и ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 13) PET-CT with choline and ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 13)	ПЭТ/КТ с холином (n = 8) PET-CT with choline (n = 8)	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-ПСМА (n = 5) PET/CT with ⁶⁸ Ga-PSMA (n = 5)	p
Рецидив после СЛАЭ Recurrence after sLND	3/6	2/3	1/3	0,41
Медиана безрецидивной выживаемости (IQR), мес Median recurrence-free survival (IQR), months	8,8 (4,3–10,8)	8,2 (5,5–14,6)	9,3 (6,2–10,3)	0,48
Число пациентов, которым начата адъювантная андрогендепривационная терапия, n Number of patients who started adjuvant androgen deprivation therapy, n	8	5	3	0,92

Примечание. РПЭ – радикальная простатэктомия; СЛАЭ – спасительная лимфаденэктомия; SUVmax – maximum standard uptake value, максимальное значение стандартного поглощения; ЛАЭ – лимфаденэктомия.

Note. RP – radical prostatectomy; sLND – salvage lymph node dissection; SUVmax – maximum standard uptake value; LND – lymph node dissection.

отрицательная предсказательная ценность (96,6 % против 88,8 %) и точность (91,9 % против 82,5 %) по сравнению с ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторэтилхолином перед СЛАЭ [28]. В исследовании D. Rogges и соавт. приведены результаты СЛАЭ, выполненной по данным как ПЭТ/КТ с холином (n = 38), так и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА (n = 49). Средний уровень ПСА составил 2,63 нг/мл, что ниже, чем в большинстве других исследований. У 27,5 % пациентов отмечен полный биохимический ответ (уровень ПСА <0,2 нг/мл). При медиане наблюдения 21 мес 62,2 % пациентов не получали АДТ. Сравнение результатов СЛАЭ после ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фторэтилхолином и после ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА не опубликовано [23]. В нашем наблюдении СЛАЭ выполнена после результатов как ПЭТ/КТ с холином, так и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА. Объяснить отсутствие различий можно небольшим числом наблюдений. Время наблюдения статистически значимо различалось, поскольку возможность выполнять ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-ПСМА появилась позднее.

Некоторыми авторами оценены факторы риска развития рецидива после СЛАЭ. P. Rigatti и соавт. отмечают, что безрецидивная выживаемость лучше у пациентов с дооперационным уровнем ПСА <4 нг/мл, по сравнению с больными с уровнем ПСА ≥4 нг/мл (48 % против 13 %), а также у пациентов, поражение лимфатических узлов которых ограничивается тазом, по сравнению с теми, у кого поражены забрюшинные лимфатические узлы (11 % против 53 %; p <0,001) [29]. К факторам хорошего прогноза относят также полный биохимический ответ после СЛАЭ и количество удаленных положительных узлов [20]. В исследовании

С.А. Jilg и соавт. показано, что индекс Глисона 8–10 является независимым предиктором клинической прогрессии [30]. Кроме того, в другом исследовании продемонстрировано, что у мужчин с БХР РПЖ и положительным ⁶⁸Ga-ПСМА-ПЭТ/КТ обнаруживаемые при этом исследовании метастатические очаги с высокой точностью совпадают с результатами гистологического исследования как по крупным зонам лимфодиссекции, так и по подгруппам. При проведении таргетной ЛАЭ авторы рекомендуют также выполнять лимфодиссекцию в соседних зонах [31].

С учетом того, что визуализирующие методы позволяют выявлять метастатические очаги небольших размеров, которые сложно определить визуально и пальпаторно во время операции, представляет интерес работа I. Rauscher и соавт., в которой приведены результаты 30 СЛАЭ с использованием интраоперационного детектора гамма-излучения ¹¹¹In-ПСМА. Проведено сравнение СЛАЭ с лучевым наведением с результатами гистологического исследования удаленной лимфатической ткани. Из 145 препаратов для гистологического исследования 48 правильно определены как метастатические, 87 как препараты без злокачественного роста. Выявлено 6 ложноположительных случаев и 4 ложноотрицательных. Снижение уровня ПСА <0,2 нг/мл отмечено у 18 из 30 пациентов, при этом 20 из 30 больных не потребовали дополнительного лечения при медиане наблюдения около года [32]. В работе Н.С. Rischke и соавт. проведено сравнительное исследование адъювантной лучевой терапии у пациентов, перенесших СЛАЭ, по сравнению с только СЛАЭ. Авторы приходят

к выводу о том, что лучевая терапия обеспечивает стабильный локальный контроль и приводит к лучшей 5-летней безрецидивной выживаемости после СЛАЭ (70,7 % против 26,3 %) по сравнению с только СЛАЭ [33].

Результаты нашего и опубликованных исследований свидетельствуют, что СЛАЭ не излечивает пациентов от РПЖ [34]. Основная ее цель – отложить системное лечение и, возможно, отсрочить развитие клинического рецидива [7]. Требуется дальнейшие исследования с большим числом и длительностью наблюдений, а также группой контроля.

Заключение

Развитие диагностических возможностей при рецидиве РПЖ, обусловленное появлением в клинической практике ПЭТ КТ с холином, а затем и с ⁶⁸Ga-ПСМА позволило в гетерогенной группе пациентов с БХР выделить больных с олигометастатическим поражением лимфатических узлов. Проведение СЛАЭ у этих пациентов является безопасным вмешательством, позволяющим добиться отсрочки или полной отмены АДТ, у части больных – безрецидивного течения. Подобная тактика лечения требует тщательного отбора пациентов и обсуждения с ними возможных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Freedland S., Presti J.C. Jr, Amling C.L. et al. Time trends in biochemical recurrence after radical prostatectomy: results of the SEARCH database. *Urology* 2003;61(4):736–41. PMID: 12670557.
- Номограмма дооперационной оценки долгосрочных результатов радикальной простатэктомии. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Доступно по: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op. [Pre-radical prostatectomy nomogram for prediction of long-term results of radical prostatectomy. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Available at: https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/pre_op.]
- Freedland S.J., Humphreys E.B., Mangold L.A. et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005;294(4):433–9. DOI: 10.1001/jama.294.4.433. PMID: 16046649.
- Hijazi S., Meller B., Leitsmann C. et al. Pelvic lymph node dissection for nodal oligometastatic prostate cancer detected by ⁶⁸Ga-PSMA-positron emission tomography/computerized tomography. *Prostate* 2015;75(16):1934–40.
- Pond G.R., Sonpavde G., de Wit R. et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65(1):3–6. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.024. PMID: 24120464.
- Yossepowitch O., Bianco F.J. Jr, Eggener S.E. et al. The natural history of noncastrate metastatic prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2007;51(4):940–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.10.045. PMID: 17125912.
- 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.
- Weichselbaum R.R., Hellman S. Oligometastases revisited. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(6):378–82. DOI: 10.1038/nrcli-nonc.2011.44. PMID: 21423255.
- Maurer T., Gschwend J., Rauscher I. et al. Diagnostic efficacy of (68)gallium-positron emission tomography compared to conventional imaging for lymph node staging of 130 consecutive patients with intermediate to high risk prostate cancer. *J Urol* 2016;195(5):1436–43.
- Mottet N., Bellmunt J., Bolla M. et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol* 2017;71(4):618–29. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.003. PMID: 27568654.
- American Urological Association. Clinically localized prostate cancer: AUA/AS-TRO/SUO guideline [Internet] Linthicum: American Urological Association. 2017. Available at: <https://www.auanet.org/education/guidelines/prostate-cancer.cfm>.
- Wang E.H., Yu J.B., Gross C.P. et al. Variation in pelvic lymph node dissection among patients undergoing radical prostatectomy by hospital characteristics and surgical approach: results from the National Cancer Database. *J Urol* 2015;193(3):820–5. DOI: 10.1016/j.juro.2014.09.019. PMID: 25242393.
- Gandaglia G., Abdollah F., Schiffmann J. et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. *Prostate* 2014;74(2):210–6. DOI: 10.1002/pros.22742. PMID: 24132735.
- Sivaraman A., Benfante N., Touijer K. et al. Can pelvic node dissection at radical prostatectomy influence the nodal recurrence at salvage lymphadenectomy for prostate cancer? *Investigative and Clinical Urology* 2018;59(2):83–90. DOI: 10.4111/icu.2018.59.2.83. PMID: 29520383.
- Scattoni V., Picchio M., Suardi N. et al. Detection of lymph-node metastases with integrated [¹¹C]choline PET/CT in patients with PSA failure after radical retropubic prostatectomy: results confirmed by open pelvic-retroperitoneal lymphadenectomy. *Eur Urol* 2007;52(2):423–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.03.032. PMID: 17397992.
- Велиев Е.И., Голубцова Е.Н., Томилов А.А. Клинический случай: хирургическое лечение прогрессирующего рака предстательной железы. *Онкоурология* 2014;(3):95–100. [Veliev E.I., Golubtsova E.N., Tomilov A.A. Surgical treatment for progressive prostate cancer: A clinical case. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2014;(3):95–100. (In Russ.).]
- Zattoni F., Nehra A., Murphy C.R. et al. Mid-term outcomes following salvage lymph node dissection for prostate cancer nodal recurrence status post-radical prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2016;2(5):522–31. DOI: 10.1016/j.euf.2016.01.008. PMID: 28723518.
- Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю. Сальважная лимфаденэктомия у пациентов с рецидивом рака предстательной железы после радикальной простатэктомии. *Онкоурология* 2017;13(2):67–73. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-67-73. [Vasil'ev A.O., Govorov A.V., Pushkar' D.Yu. Salvage lymphadenectomy in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):67–73. (In Russ.).]
- Евсюкова О.И., Черняев В.А., Халмурзаев О.А. и др. Оценка безопасности и целесообразности сальважной лимфаденэктомии у пациентов с лимфогенными метастазами рака предстательной железы после радикального лечения. *Онкоурология* 2017;13(4):64–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-64-69. [Evsukova O.I., Chernyaev V.A., Khalmurzaev O.A. et al. Evaluation of safety and advisability of salvage lymph node dissection in patients with lymphogenic metastases of prostate cancer after radical treatment. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(4):64–9. (In Russ.).]
- Suardi N., Briganti A., Gandaglia G. et al. Salvage lymph node dissection for node-

- only recurrence of prostate cancer: ready for prime time? *Eur Urol* 2017;71(5): 693–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.12.001. PMID: 28043707.
21. Алексеев Б.Я., Ньюшко К.М., Рева С.А. и др. Спасительная лимфаденэктомия у больных с лимфогенным прогрессированием рака предстательной железы после проведенного радикального лечения: результаты многоцентрового исследования. *Онкоурология* 2016;12(4):70–80. DOI: 10.17650/1726-9776-2016-12-4-70-80. [Alekseev B.Ya., Nyushko K.M., Reva S.A. et al. Salvage lymphadenectomy in patients with lymphogenic prostate cancer progression after radical treatment: results of a multicenter study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2016;12(4):70–80. (In Russ.)].
 22. Kretschmer A., Herlemann A., Stief C.G., Gratzke C. When is surgical treatment indicated in metastatic prostate cancer and what is the scientific rationale? *Urologe* 2017;56(5):599–603. DOI: 10.1007/s00120-017-0361-0. PMID: 28314971.
 23. Porres D., Pfister D., Thissen A. et al. The role of salvage extended lymph node dissection in patients with rising PSA and PET/CT scan detected nodal recurrence of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(1):85–92. DOI: 10.1038/pcan.2016.54. PMID: 27824042.
 24. Picchio M., Briganti A., Fanti S. et al. The role of choline positron emission tomography/computed tomography in the management of patients with prostate-specific antigen progression after radical treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59(1): 51–60. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.004. PMID: 20869161.
 25. Bouchelouche K., Choyke P. Prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in prostate cancer: a step toward personalized medicine. *Curr Opin Oncol* 2016;28(3):216–21. DOI: 10.1097/CCO.000000000000277. PMID: 26967720.
 26. Michaud L., Touijer K. Molecular imaging for prostate cancer: performance analysis of (68)Ga-PSMA PET/CT versus choline PET/CT. *Actas Urol Esp* 2017;41(5):292–9. DOI: 10.1016/j.acuro.2016.09.015. PMID: 27912910.
 27. Schwenck J., Rempp H., Reischl G. et al. Comparison of (68)Ga-labelled PSMA-11 and (11)C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(1):92–101. DOI: 10.1007/s00259-016-3490-6. PMID: 27557844.
 28. Pfister D., Porres D., Heidenreich A. et al. Detection of recurrent prostate cancer lesions before salvage lymphadenectomy is more accurate with Ga-HBED-CC than with F-Fluoroethylcholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1410–7.
 29. 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;60:935–43.
 30. 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.
 31. Jilg C.A., Drendel V., Rischke H.C. et al. Diagnostic accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-Ligand-PET/CT before salvage lymph node dissection for recurrent prostate cancer. *Theranostics* 2017;7(6):1770–80. DOI: 10.7150/thno.18421. PMID: 28529650.
 32. Rauscher I., Düwel C., Wirtz M. et al. Value of 111In-prostate-specific membrane antigen (PSMA)-radioguided surgery for salvage lymphadenectomy in recurrent prostate cancer: correlation with histopathology and clinical follow-up. *BJU Int* 2017;120(1):40–7. DOI: 10.1111/bju.13713. PMID: 27862863.
 33. Rischke H.C., Schultze-Seemann W., Wieser G. et al. Adjuvant radiotherapy after salvage lymph node dissection because of nodal relapse of prostate cancer versus salvage lymph node dissection only. *Strahlenther Onkol* 2015;191(4):310–20. DOI: 10.1007/s00066-014-0763-5. PMID: 25326142.
 34. Stenzl A. Salvage lymph node dissection in recurrent prostate cancer patients. *Eur Urol* 2011;60(5):944–5. DOI: 10.1016/j.eururo.2011.08.027. PMID: 21862206.

Вклад авторов

Е.И. Велиев: оперативное лечение, разработка дизайна исследования, наблюдение за пациентами, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

А.А. Томилов: лечение и наблюдение за пациентами, получение данных для анализа, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

А.Б. Богданов: лечение и наблюдение за пациентами, получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Authors' contributions

E.I. Veliev: surgical treatment, developing the research design, patient observation, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

A.A. Tomilov: treatment and observation of the patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, reviewing of publications of the article's theme, article writing;

A.B. Bogdanov: treatment and observation of the patients, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов/ORCID of authors

Е.И. Велиев/E.I. Veliev: <https://orcid.org/0000-0002-1249-7224>

А.А. Томилов/A.A. Tomilov: <https://orcid.org/0000-0001-9286-5930>

А.Б. Богданов/A.B. Bogdanov: <https://orcid.org/0000-0001-5347-8364>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Информированное согласие. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 10.08.2018. **Принята к публикации:** 17.10.2018.

Article received: 10.08.2018. **Accepted for publication:** 17.10.2018.