

Фомкин Р.Н., Шатылко Т.В.

## Место сальважной радикальной простатэктомии, криоабляции и HIFU-абляции в ведении пациентов с рецидивом рака простаты после лучевой терапии

ФГБОУ ВО „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“  
Минздрава России, г. Саратов

Fomkin R.N., Shatylo T.V.

### Role of salvage radical prostatectomy, cryoablation and HIFU-ablation in management of patients with prostate cancer recurrence after radiation therapy

#### Резюме

Существует несколько вариантов сальважного лечения при рецидивах рака простаты после лучевой терапии. Основным вариантом является сальважная радикальная простатэктомия, которая обеспечивает оптимальный онкологический контроль и даёт возможность гистологического стадирования, но является технически трудной и грозит рядом осложнений. Альтернативными вариантами сальважной терапии являются HIFU-абляция и криоабляция. В обзоре представлена роль каждого из этих методов, их онкологическая эффективность и частота развития осложнений.

**Ключевые слова:** сальважная терапия, сальважная радикальная простатэктомия, HIFU-абляция, криоабляция, рак простаты

#### Summary

Several options for salvage treatment of radiation-recurrent prostate cancer exist. The main option is a salvage radical prostatectomy, which offers optimal cancer control and allows to perform specimen pathology, but it is technically challenging and poses increased risk for certain complications. Alternative modalities of salvage therapy are HIFU-ablation and cryoablation. This review covers the role for those methods, their oncological efficacy and morbidity.

**Key words:** salvage therapy, salvage radical prostatectomy, HIFU-ablation, cryoablation, prostate cancer

#### Введение

Лучевая терапия (ЛТ) является одной из стандартных модальностей радикального лечения рака простаты. В отличие от радикальной простатэктомии (РП), после проведения курса ЛТ у нас нет возможности гистологической оценки удалённого препарата и прогнозирования дальнейшего течения заболевания. Нередко это в совокупности с трудностями интерпретации PSA-кинетики приводит к тому, что рецидив рака простаты после ЛТ оказывается выявленным несвоевременно. Кроме того, ЛТ неизбежно оказывает повреждающее действие не только на орган-мишень, но и на окружающие ткани, вызывая их некротические и фиброзные изменения. Все эти факторы делают очень важным вопрос о выполнимости различных методов сальважного лечения при рецидиве рака простаты после ЛТ.

Помимо выжидательной тактики и системной терапии существует три опции лечения при рецидивах рака простаты после ЛТ: спасительная РП, спасительная кри-

оабляция (КА) и спасительная терапия высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU). Мы представляем обзор литературы, посвящённый месту этих видов спасительного лечения после ЛТ, отбору пациентов, онкологической эффективности и структуре осложнений.

#### Сальважная радикальная простатэктомия

Поскольку сальважная РП является технически сложной, для оптимизации результатов этой процедуры требуется значительный опыт оперирующего хирурга. Среди всех сальважных модальностей только РП обеспечивает показатели онкологического контроля при наблюдении  $\geq 10$  лет у ошутимой доли пациентов [1–4]. Исходя из данных нескольких крупных специализированных центров, десятилетние показатели выживаемости без признаков заболевания (ВБПЗ) и онкоспецифической выживаемости после сальважной РП без гормональной терапии составляют 30–43% и 70–77% соответственно

[1–3]. В серии случаев онкологического центра MSKCC 5-летняя ВБПЗ была сопоставима с таковой у пациентов, перенесших первичную РП при ограниченном органом процессе [1]. Однако, в других специализированных центрах результаты были не настолько впечатляющими.

Исследования показывают, что стабильный уровень PSA в отсроченном периоде достигался у 30–40% пациентов в этой когорте; интересно, что на момент выполнения сальважной РП около двух третей больных имели распространённое заболевание по данным гистологии ( $\geq$  рТ3а) [1–3, 5, 6]. Неудивительно, что медиана срока от первичной ЛТ до сальважной РП составляла 3.5–5 лет, учитывая, что половина пациентов имели высокий уровень PSA ( $\geq$  10 нг/мл) [1, 3, 5]. В последнее время появились сообщения о сальважной роботической РП после неудачи первичной ЛТ. Boris et al. сообщили об 11 пациентах, которые перенесли роботическую сальважную РП со средним периодом наблюдения 20.5 месяцев [7]. В общей сложности, у трёх пациентов развился биохимический рецидив: через 1, 2 и 43 месяца. Операция выполнялась трансперитонеально и дополнялась диссекцией лимфатических узлов. Выполнялась нервосберегающая процедура, если можно было распознать хирургические плоскости, но в других случаях выполнялась широкая резекция. У четырёх пациентов после сальважной роботической РП со средним периодом наблюдения 5 месяцев, как сообщали Kaouk et al., уровень PSA был необнаружимо низким, за исключением одного больного [8]. Несмотря на то, что у всех пациентов были отрицательные хирургические края, у одного из них было обнаружено экстрапростатическое распространение и поражение семенных пузырьков. В этом сообщении авторы упоминали спайки в плоскости между простатой и прямой кишкой и отсутствие преректальной жировой ткани, что требовало тщательной диссекции для того, чтобы избежать повреждения прямой кишки. Увеличение и трёхмерная визуализация при робот-ассистированной операции могут повысить прецизионность этого вмешательства.

Лучевой цистит, фиброз и облитерация тканевых плоскостей являются факторами, способствующими развитию значительных осложнений, таких как повреждение прямой кишки, стриктура анастомоза и недержание мочи. В одной из ранних серий онкологического центра MSKCC хирурги сообщали о частоте недержания мочи 58% и частоте серьёзных осложнений 33% (включая 15% риска повреждения прямой кишки) [6]. В других старых сериях указывалось, что частота недержания мочи после сальважной РП составляет около 50% [4, 5]. Эти осложнения связаны с выраженным фиброзом в зоне мочевого пузыря, подвздошных сосудов, простаты и прямой кишки. Leibovici et al. упоминали, что классический ретроградный подход по Walsh не является в этих условиях оптимальным для доступа в нужную хирургическую плоскость [9]. Вместо этого было предложено изначально закрывать шейку мочевого пузыря и создавать континентную истому для катетера по методу Митрофанова или Монти [10]. В обзорной статье Touma et al. представлены следующие суммарные показатели осложнений при саль-

важной РП: объём кровопотери 387–1219 мл, время операции 3.2–4.8 ч, повреждения прямой кишки 3.3–50%, контрактура шейки мочевого пузыря 9–28%, недержание мочи 10–80% [11]. В уже упомянутом сообщении Boris et al. были представлены следующие данные по сальважной роботической РП после ЛТ: средний объём кровопотери 113 мл, продолжительность операции 3 ч, недержание мочи 20% через 2 месяца [7].

Частота развития стриктуры пузырно-уретрального анастомоза после сальважной РП является высокой (17–32%), как и частота недержания мочи (48–68%) [2, 5, 12]. В сериях случаев MSKCC частота повреждения прямой кишки и недержания мочи составляла 6% и 57% до 1990 года, и 3% и 44% после 1990 года. Однако, увеличилась частота стеноза шейки мочевого пузыря с 14% до 26% [2]. Это частично связано с радиационно-индуцированной дисфункцией сфинктера, так как удержание мочи не улучшилось при тщательном отборе пациентов с меньшей выраженностью тазового фиброза и совершенствовании хирургической техники. Частота стриктуры анастомоза при сальважной РП также остаётся высокой, несмотря ни на что. Раньше считалось, что эректильная дисфункция (ЭД) является неизбежным следствием сальважной РП; однако, процедура с сохранением кавернозных нервов может выполняться выборочно у пациентов с хорошей эрекцией, которые могут восстановить потенцию после сальважной РП с двусторонним нервосбережением [13]. Нервосбережение при сальважной РП после ЛТ технически более трудно, чем нервосбережение при первичной РП [9]. Неудивительно, что лишь 25% опрошенных урологов и лучевых терапевтов рекомендовали сальважную РП пациентам 45–65 лет с местным рецидивом после ЛТ [14].

## Сальважная криоабляция

Сальважная криоабляция (КА) изучалась как минимально инвазивная альтернатива сальважной РП, которая потенциально может иметь меньшую частоту и выраженность осложнений. Chin et al. представили данные 118 пациентов, подвергшихся сальважной КА простаты, у которых частота отрицательного результата биопсии после КА приближалась к 87% после наблюдения, медиана продолжительности которого составила 18.6 месяцев [15]. Были определены следующие факторы риска для неблагоприятного онкологического результата сальважной КА: уровень PSA  $>$  10 нг/мл перед сальважной КА, сумма Глисона  $\geq$  8, клиническая стадия Т3/Т4 перед ЛТ и подъём уровня PSA несмотря на гормональную терапию [15, 16]. Ng et al. представили 5-летние показатели выживаемости без признаков заболевания, равные 56% и 1% у пациентов с уровнем PSA сыворотки крови перед сальважной КА  $<$  4 и  $\geq$  10 нг/мл соответственно [17].

В статье авторов из Великобритании продемонстрирована приемлемая эффективность этого вмешательства на примере 20 пациентов с рецидивом рака простаты после ЛТ. У трёх пациентов ответа на лечение не было, уровень PSA персистировал. У одного из них было прогрессирование с развитием метастазов в регионарные

лимфатические узлы, и ещё у одного были обнаружены отдалённые метастазы [18]. Ismail et al. представили результаты лечения 100 пациентов, которым была проведена сальважная КА с 2000 по 2005 гг. [19] В их серии случаев средняя продолжительность наблюдения была равна 33,5 месяцев, а 5-летняя выживаемость без признаков заболевания составила 73%, 45% и 11% при раке простаты низкого, промежуточного и высокого риска по классификации Д'Амико. В крупном исследовании на основе базы данных Crvo on-Line 5-летняя выживаемость без признаков заболевания составила 58,9% по определению ASTRO и 54,5% по определению Phoenix [20].

Eisenberg et al. представили результаты фокальной сальважной КА у 19 пациентов, у которых по определению ASTRO 3-летняя выживаемость без признаков заболевания составила 50% [21]. У должным образом отобранных пациентов при уверенности хирурга в том, что рецидив после ЛТ имеет фокальный характер, сальважная фокальная КА является приемлемым вариантом лечения, так как имеет адекватные ближайшие онкологические результаты и меньше осложнений по сравнению с тотальной КА простаты.

Частота недержания мочи после сальважной КА первого поколения (с использованием жидкого азота) составляла 73% [22]. Есть вероятность развития значимых осложнений, так как 4% пациентов в данной выборке потребовалась экстирпационная хирургия в связи с рефрактерной гематурией, уретро-прямокишечными свищами, остеоитом, перианальной болью и нарушениями мочеиспускания. Однако, затем были разработаны более тонкие зонды с использованием аргона и гелия, и частота серьёзных осложнений, в том числе и недержания мочи, начала существенно снижаться [15, 23]. После данных технических нововведений КА стала адекватной опцией сальважного лечения рака простаты.

Сейчас основной риск при проведении сальважной КА связан с недержанием мочи, но он всё равно значительно ниже, чем при сальважной РП. Кроме того, в последних исследованиях указывается на меньшую частоту осложнений после сальважной КА в плане боли в промежности (4–14%), тяжёлого недержания мочи (2–4%), задержки мочеиспускания (2–21%) и уретрально-прямокишечных свищей (1–2%) [17, 19, 20]. Использование сфинктерного температурного датчика снизило частоту недержания мочи до показателей менее 5% [18]. Частота стриктур и стенозов уретры снизилась с 10–15% до нулевых показателей с использованием катетера для обогрева уретры и по мере совершенствования методики КА [24, 25]. Cohen сравнивал осложнения КА при использовании оборудования первого, второго и третьего поколений и продемонстрировал, что серьёзные нежелательные явления стали значительно более редкими [26]. Тем не менее, частота ЭД после сальважной КА остаётся высокой (69–86%), о чём следует предупреждать пациентов [18–20].

### Сальважная HIFU-абляция

HIFU-абляция очень подробно изучена как метод первичного лечения рака простаты и является очень пер-

спективным видом минимально-инвазивной терапии. С технической точки зрения, метод HIFU основан на физических свойствах ультразвука, позволяющих прицельно доставлять энергию в одну точку с использованием акустической линзы [27]. Некроз ткани наступает уже при коротком повышении температуры до значений  $\geq 60$  °С, и именно эта температура принята за минимальную целевую. Практически, ультразвуковая энергия позволяет легко добиться повышения температуры до 70–100 °С, которое приводит к образованию очагов коагуляционного некроза [28, 29].

В доступных исследованиях медиана продолжительности наблюдения за пациентами после сальважной HIFU-абляции составляет 7,4–18,1 месяцев [28, 30, 31]. Разброс выживаемости без признаков заболевания был довольно широким и составлял 25–71%. Более того, в этих выборках 30–58% пациентов получали гормональную терапию перед сальважной HIFU-абляцией, что не позволяет напрямую сравнивать этот метод с другими сальважными модальностями. В исследовании Murgat et al. представлены данные 167 пациентов с рецидивами после ЛТ, которым выполнялась сальважная HIFU-абляция [30]. В этом исследовании выживаемость без прогрессирования через 3 года составила 53%, 42% и 25% в группах низкого, промежуточного и высокого риска соответственно. В исследовании Gelet et al. 71 пациент подвергся сальважной HIFU-абляции, и у 61% пациентов надир PSA составил  $\leq 0.5$  нг/мл через 3 месяца после неё [31]. Известно, что этот параметр является одним из ключевых в прогнозировании отсроченной онкологической эффективности HIFU-абляции [32]. В целом, данных по использованию HIFU-абляции в условиях сальважной терапии не так уж много, что требует более активного проведения исследований в данном направлении.

Как и любой другой метод лечения рака простаты, HIFU-абляция сама по себе характеризуется вероятностью развития ряда осложнений [33]. Самыми частыми осложнениями сальважной HIFU-абляции являются недержание мочи, контрактура шейки мочевого пузыря, стриктура уретры, задержка мочеиспускания, тазовая боль, ЭД и инфекционно-воспалительные заболевания. Самым частым серьёзным осложнением были прямокишечно-уретральные свищи [28, 31]. В исследовании Murgat et al. представлена частота недержания мочи (49,5%), инфравезикальной обструкции (20%), имплантации искусственного мочевого сфинктера (11%) и образования прямокишечно-уретральных свищей (3%) [30]. Эти результаты подразумевают, что частота осложнений и потребности в хирургической их коррекции после сальважной HIFU-абляции выше, чем после КА.

### Заключение

Местные рецидивы рака простаты после ЛТ, впрочем как и после других видов лечения, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом. [34] На момент выполнения сальважного лечения у двух третей пациентов по гистологии процесс уже является распространённым.

Наиболее изученной опцией с доказанным преимуществом по выживаемости является сальважная РП. Тем не менее, она является технически сложной и характеризуется самой высокой частотой осложнений по сравнению со всеми остальными модальностями. По сравнению с ней более приемлемыми в ряде случаев являются альтернативные модальности, такие как КА и HIFU-абляция, хотя для изучения их эффективности требуются дополнительные исследования с высокой статистической мощностью и большей продолжительностью наблюдения. Заслуживает упоминания возможность выполнения сальважной фокальной абляции с помощью одного из вышеперечисленных методов.

В данный момент трудно определить, какой из вариантов сальважного лечения при рецидивах рака простаты после ЛТ является предпочтительным. Выбор той или иной модальности должен зависеть от желания пациента и опыта врача, а также от технической оснащённости медицинского учреждения. ■

**Фомкин Роман Николаевич, Шатылко Тарас Валерьевич, ФГБОУ ВО „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“ Минздрава России, г. Саратов, Автор, ответственный за переписку — Фомкин Роман Николаевич, rnfomkin@mail.ru**

## Литература:

1. Bianco F.J. Jr., Scardino P.T., Stephenson A.J., Diblasio C.J., Fearn P.A., Eastham J.A. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 62: 448–453.
2. Ward J.F., Sebo T.J., Blute M.L., Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol.* 2005; 173: 1156–1160.
3. Amling C.L., Lerner S.E., Martin S.K., Slezak J.M., Blute M.L., Zincke H. Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcome following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol.* 1999; 161: 857–862.
4. Cheng L., Sebo T.J., Slezak J., Pisansky T.M., Bergstralh E.J., Neumann R.M. et al. Predictors of survival for prostate carcinoma patients treated with salvage radical prostatectomy after radiation therapy. *Cancer.* 1998; 83: 2164–2171.
5. Gheiler E.L., Tefilli M.V., Tiguert R., Grignon D., Cher M.L., Sakr W. et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology.* 1998; 51: 789–795.
6. Rogers E., Otori M., Kassabian V.S., Wheeler T.M., Scardino P.T. Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol.* 1995; 153: 104–110.
7. Boris R.S., Bhandari A., Krane L.S., Eun D., Kaul S., Peabody J.O. Salvage robotic-assisted radical prostatectomy: initial results and early report of outcomes. *BJU Int.* 2009; 103: 952–956.
8. Kaouk J.H., Hafron J., Goel R., Haber G.P., Jones J.S. Robotic salvage retropubic prostatectomy after radiation/brachytherapy: initial results. *BJU Int.* 2008; 102: 93–96.
9. Leibovici D., Spiess P.E., Heller L., Rodriguez-Bigas M., Chang G., Pisters L.L. Salvage surgery for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: tricks of the trade. *Urol Oncol.* 2008; 26: 9–16.
10. Monti P.R., Lara R.C., Dutra M.A., De Carvalho J.R. New techniques for construction of efferent conduits based on the Mitrofanoff principle. *Urology.* 1997; 49: 112–115.
11. Touma N.J., Izawa J.I., Chin J.L. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer. *J Urol.* 2005; 173: 373–379.
12. Stephenson A.J., Scardino P.T., Bianco F.J. Jr., DiBlasio C.J., Fearn P.A., Eastham J.A. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol.* 2004; 172: 2239–2243.
13. Masterson T.A., Stephenson A.J., Scardino P.T., Eastham J.A. Recovery of erectile function after salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Urology.* 2005; 66: 623–626.
14. Sylvester J., Grimm P., Blasco J., Meier R., Spiegel J., Heaney C. et al. The role of androgen ablation in patients with biochemical or local failure after definitive radiation therapy: a survey of practice patterns of urologists and radiation oncologists in the United States. *Urology.* 2001; 58: 65–70.
15. Chin J.L., Pautler S.E., Mouraviev V., Touma N., Moore K., Downey D.B. Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications. *J Urol.* 2001; 165: 1937–1941.
16. Izawa J.I., Madsen L.T., Scott S.M., Tran J.P., McGuire E.J., Von Eschenbach A.C. et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 2664–2671.
17. Ng C.K., Moussa M., Downey D.B., Chin J.L. Salvage cryoablation of the prostate: followup and analysis of predictive factors for outcome. *J Urol.* 2007; 178: 1253–1257.
18. Cresswell J., Asterling S., Chaudhary M., Sheikh N., Greene D. Third-generation cryotherapy for prostate cancer in the UK: a prospective study of the early outcomes in primary and recurrent disease. *BJU Int.* 2006; 97: 969–974.
19. Ismail M., Ahmed S., Kastner C., Davies J. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation failure: a prospective case series of the first

- 100 patients. *BJU Int.* 2007; 100: 760–764.
20. Pisters L.L., Rewcastle J.C., Donnelly B.J., Lugnani F.M., Katz A.E., Jones J.S. Salvage prostate cryoablation: initial results from the cryo on-line data registry. *J Urol.* 2008; 180: 559–563.
  21. Eisenberg M.L., Shinohara K. Partial salvage cryoablation of the prostate for recurrent prostate cancer after radiotherapy failure. *Urology.* 2008; 72: 1315–1318.
  22. Pisters L.L., Von Eschenbach A.C., Scott S.M., Swanson D.A., Dinney C.P., Pettaway C.A. et al. The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol.* 1997; 157: 921–925.
  23. Ghafar M.A., Johnson C.W., De La Taille A., Benson M.C., Bagiella E., Fatal M. et al. Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *J Urol.* 2001; 166: 1333–1337.
  24. Nguyen P.L., D'Amico A.V., Lee A.K., Suh W.W. Patient selection, cancer control, and complications after salvage local therapy for postradiation prostate-specific antigen failure: a systematic review of the literature. *Cancer.* 2007; 110: 1417–1428.
  25. Ahmed S., Lindsey B., Davies J. Salvage cryosurgery for locally recurrent prostate cancer following radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2005; 8: 31–35.
  26. Cohen J.K. Cryosurgery of the prostate: techniques and indications. *Rev Urol.* 2004; 6 (Suppl. 4): S20–26.
  27. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И., Шатылко Т.В., Седова Л.Н., Абрамова Э.П. Комбинирование трансуретральной резекции и HIFU-абляции простаты при лечении локализованного рака. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2014. 10 (3): 450–455.
  28. Zacharakis E., Ahmed H.U., Ishaq A., Scott R., Illing R., Freeman A. et al. The feasibility and safety of high-intensity focused ultrasound as salvage therapy for recurrent prostate cancer following external beam radiotherapy. *BJU Int.* 2008; 102: 786–792.
  29. Chalasani V., Martinez C.H., Lim D., Chin J. Salvage HIFU for recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2009; 12: 124–129.
  30. Murat F.J., Poissonnier L., Rabilloud M., Belot A., Bouvier R., Rouviere O. et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol.* 2008; 55: 640–649.
  31. Gelet A., Chapelon J.Y., Poissonnier L., Bouvier R., Rouviere O., Curiel L. et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology.* 2004; 63: 625–629.
  32. Фомкин Р.Н., Шатылко Т.В. Надир ПСА как основной предиктор рецидива локализованного рака простаты после HIFU-абляции. *Новости хирургии.* 2016; 24 (5): 489–496.
  33. Фомкин Р.Н., Попков В.М., Шатылко Т.В. Факторы, предиктивные в отношении формирования инфравезикальной обструкции после HIFU-абляции по поводу локализованного рака простаты. *Медицинский альманах.* 2015; 2 (37): 68–71.
  34. Безруков Е.А., Лачинов Э.Л., Мартиросян Г.А. Факторы местного рецидива после радикальной простатэктомии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015; 10 (3): 203–205.