

Р.Н. ФОМКИН, Т.В. ШАТЫЛКО

**НАДИР ПСА КАК ОСНОВНОЙ ПРЕДИКТОР РЕЦИДИВА
ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРОСТАТЫ ПОСЛЕ HIFU-АБЛАЦИИ**

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского»,
НИИ Фундаментальной и клинической уронефрологии, г. Саратов,
Российская Федерация

Цель. Оценить, является ли надир ПСА независимым предиктором рецидива и безрецидивной выживаемости после фокусированного высокоинтенсивного ультразвука (HIFU) при локализованном раке простаты, с использованием новых критериев ASTRO.

Материал и методы. В исследование включено 103 пациента после HIFU-абляции (Ablatherm, Франция) по поводу локализованного рака простаты без предшествующей гормональной терапии. Проведен ретроспективный анализ. Пациенты наблюдались регулярно при контрольных посещениях каждые 3 месяца. Рецидив определялся по пересмотренным критериям ASTRO (ПСА 2 нг/мл и более над уровнем надира, положительный результат биопсии, назначение спасительной терапии). Пациенты разделены на три группы в зависимости от уровня надира ПСА: группа I – 0,2 нг/мл и менее; группа II, 0,21-1 нг/мл; группа III – более 1 нг/мл. Безрецидивная выживаемость была вычислена с использованием метода таблиц смертности. Для сравнения построенных кривых Каплана-Мейера применялся log rank тест.

Результаты. Медиана срока наблюдения составила 4,9 (3-8,6) года. Среднее время достижения надира ПСА составило $6,4 \pm 5,1$ мес. Надир ПСА 0,2 нг/мл и менее достигнут у 64% пациентов, 0,21-1 нг/мл – у 22,3% пациентов, более 1 нг/мл – у 13,6%. Частота рецидивов при наблюдении в этих группах составила 4,5%, 30,4% и 100% соответственно ($p < 0,001$). Актуальная пятилетняя безрецидивная выживаемость в этих группах составила 95%, 55% и 0% соответственно ($p < 0,001$).

Заключение. Уровень надира ПСА после HIFU-абляции коррелирует с высокой степенью статистической значимости с вероятностью рецидива и безрецидивной выживаемостью, что может применяться в реальной клинической практике. Многообещающий онкологический результат можно ожидать в случае достижения надира ПСА 0,2 нг/мл и менее.

Ключевые слова: рак простаты, HIFU, ПСА, биохимический рецидив, надир, предиктор рецидива, смертность.

Objectives. To assess whether prostate-specific antigen (PSA) nadir is an independent predictor of recurrence and disease-free survival after high-intensity focused ultrasound (HIFU) in localized prostate cancer, using ASTRO new criteria.

Methods. Clinical cases of patients ($n=103$) after HIFU-ablation (Ablatherm, France) with the localized prostate cancer without previous hormonal therapy were analyzed, retrospectively. Patients were observed regularly at control visits every 3 months. Recurrence was defined by the revised ASTRO criteria (PSA 2 ng/ml or more above the nadir, positive biopsy, appointment of rescue therapy). The patients were divided into three groups depending on the level of PSA nadir: Group I – 0,2 ng/ml or less; group II, – 0,21-1 ng/ml; Group III – more than 1 ng/ml. Relapse-free survival was calculated using the method of mortality tables. The log rank test was used to compare the constructed Kaplan-Meier curves.

Results. Median follow-up was 4,9 (3-8,6) years. The average time to reach PSA nadir was $6,4 \pm 5,1$ months. PSA nadir of 0,2 ng/ml or less was achieved in 64% of patients, 0,21-1 ng/ml – 22,3% of the patients more than 1 ng/ml – 13,6%. The recurrence rate was 4,5%, 30,4% and 100%, respectively ($p < 0,001$) in those groups. Five-year actuarial disease-free survival in those groups was 95%, 55% and 0%, respectively ($p < 0,001$).

Conclusion. The level of PSA nadir after HIFU-ablation correlates with a high degree of statistical significance with the probability of recurrence and disease-free survival, which can be applied in a real clinical practice. Promising oncological result may be expected in case of reaching PSA nadir 0,2 ng/mL or less.

Keywords: prostate cancer, HIFU, PSA, biochemical recurrence, nadir, predictor of recurrence, mortality

Novosti Khirurgii. 2016 Sep-Oct; Vol 24 (5): 489-496

Psa Nadir as a Basic Predictor of Localized Prostate Cancer Recurrence after Hifu-Ablation

R.N. Fomkin, T.V. Shatylo

Введение

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) представляет собой минимально инвазивный вариант лечения рака простаты,

который продемонстрировал высокую способность контроля локализованного заболевания и малую выраженность осложнений [1, 2]. Однако в настоящее время нет адекватных способов предсказания рецидива или безрецидивной вы-

живаемости у пациентов после HIFU-абляции [3, 4]. Такие способы существуют для пациентов после дистанционной лучевой терапии, у которых надир ПСА оказался в большой степени предиктивным по отношению к биохимическому рецидиву и развитию отдаленных метастазов. Несмотря на указания на вероятность подобного феномена после HIFU-абляции, этот момент еще подвергается обсуждению [5].

Ранее использовались разные критерии для определения эффективности HIFU-абляции. В ранних исследованиях под полным ответом на терапию понималось сочетание негативной контрольной биопсии и уровня ПСА менее 4 нг/мл. Проблема этого определения в том, что оно не демонстрирует возможного излечения. В исследовании на 82 пациентах A. Gelet et al. [1] дали более строгие критерии — лечение считалось неудачным при любой положительной биопсии или трех последовательных повышении уровня ПСА со скоростью прироста 0,75 нг/мл в год и более. Это отразилось на выживаемости без прогрессии 62% при среднем сроке наблюдения 17,6 месяца. Те же критерии использовались T. Uchida et al. [3], с меньшей группой из 20 пациентов, что дало 100% успех лечения при среднем периоде наблюдения 13,5 месяца. В 2005 году Французской ассоциацией урологов были изданы рекомендации, в которых обговаривалось, что биопсия после HIFU не нужна при надире ПСА менее 1 нг/мл, но должна выполняться при трех последовательных повышении уровня ПСА за три месяца. Определение излеченности, данное Американским обществом лучевой терапии и онкологии (ASTRO), было применено к исходу лечения после HIFU; это определение подразумевает биохимический рецидив при трех последовательных увеличении уровня ПСА после достижения надира, а датой начала рецидива считается средний момент между датой надира и первым эпизодом повышения ПСА или любым эпизодом, который спровоцировал начало спасительной терапии. Приложение определения ASTRO к пациентам после HIFU-абляции, по данным H.M. Lee et al., дало частоту успеха 85%, 77% и 47% при среднем времени наблюдения 14 месяцев в группах с низким, средним и высоким онкологическим риском соответственно [6]. В последних исследованиях по HIFU применялось определение ASTRO в ревизии конференции в Финиксе (2005) — «ПСА надир плюс» 2 нг/мл, то есть рост уровня ПСА на 2 нг/мл выше надира. В исследовании Vlana A. и соавт. на 140 пациентах со средним периодом наблюдения 6,4 года, была дана выживаемость

без биохимического рецидива 77% и 69% на срок 5 и 7 лет соответственно [2, 7].

T. Uchida et al. сообщали об интерпретации надира ПСА как предиктора клинического рецидива [3]. В исследовании, включавшем 115 пациентов после HIFU-абляции, выполненной в период с 1999 по 2005, было обнаружено, что при надире 0-0,2 нг/мл частота клинического рецидива составляла 11% (4 из 36 пациентов) по сравнению с 46% (17/37) при надире 0,21-1,0 нг/мл и 48% (20/42) при надире более 1 нг/мл.

Хотя определение биохимического рецидива ASTRO и его ревизия были разработаны для дистанционной лучевой терапии, целесообразно их применение и при других методах лечения. Персистирующий или возрастающий уровень ПСА может означать продолжающийся рост остаточной доброкачественной или злокачественной ткани простаты.

В данной работе мы изучили соотношение между различными пороговыми уровнями надира ПСА и рецидивами, которые определялись по критериям Американского общества лучевой терапии и онкологии (ASTRO), у пациентов после HIFU-абляции по поводу локализованного рака простаты. Это исследование представляет собой попытку разработать схему с достаточно длительным периодом послеоперационного наблюдения и четким определением рецидива для трансректальной HIFU-терапии.

Целью работы являлась проверка гипотезы о том, что уровень надира ПСА, достигнутый после HIFU-абляции простаты, может служить критерием ее эффективности и предиктором развития рецидивов рака предстательной железы.

Материал и методы

В клинике урологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» метод высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой абляции для лечения локализованного рака простаты применяется с февраля 2009 г. Пациенты для этого исследования отбирались по следующим критериям включения: локализованный рак предстательной железы, клиническая стадия T1-T2, уровень ПСА сыворотки крови — 20 нг/мл и меньше, сумма баллов Глисон — 7 и менее, отсутствие предшествовавшей гормональной терапии. Пациентам было проведено первичное оперативное лечение рака простаты методом HIFU-абляции на аппарате "Ablatherm Integrated Imaging"[®] (EDAP TMS, Франция). Лечение всех пациентов выполнялось под спинальной анестезией в положении пациента на правом боку. Ха-

Характеристика пациентов

	Всего	Подгруппы по надиру ПСА			P	
		Группа I (ПСА ≤ 0,2 нг/мл)	Группа II (ПСА от 0,21 до 1 нг/мл)	Группа III (ПСА > 1 нг/мл)		
Количество пациентов	103	66	23	14	> 0,05	
Средний возраст (в годах)	65,7±6,8	65,5±6,9	66,1±6,0	65,8±8,3	> 0,05	
Средний уровень ПСА (нг/мл)	7,6±3,6	7,4±3,9	7,9±2,9	8,5±2,9	> 0,05	
Медиана суммы Глисон	5 (2-7)	4,5 (2-7)	5 (3-7)	5 (3-7)	> 0,05	
Средний объем простаты (мл)	24±7,9	21,7±6,2	28,4±9,9	27,2±7,5	< 0,001	
Количество пациентов с положительным результатом биопсии	92 (89,3%)	56 (54,4%)	22 (21,4%)	14 (13,6%)	> 0,05	
Среднее количество биопсий на пациента	7,2±2,0	7,7±2,0	6,6±1,7	6,2±1,7	< 0,01	
Среднее количество положительных результатов биопсии на пациента	2,4±1,6	2,3±1,4	3,0±2,1	2,1±1,2	> 0,05	
Клиническая стадия	T1a	7 (6,8%)	7	0	0	> 0,05
	T1b	8 (7,8%)	6	2	0	> 0,05
	T1c	12 (11,7%)	9	2	1	> 0,05
	T2a	56 (54,4%)	31	14	11	> 0,05
	T2b	20 (19,4%)	13	5	2	> 0,05

Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всего в исследование включено 103 пациента, которые соответствовали критериям включения. Всем пациентам проводилось лечение в период с 2009 г. по июль 2011 г. Базовые характеристики пациентов представлены в таблице 1. Рак простаты был обнаружен у 88 пациентов (85,4%) при биопсии, а у 15 (14,6%) при трансуретральной резекции, из них 4 пациентам проведена дополнительно биопсия простаты. Статистически значимой разницы между тремя подгруппами по надиру ПСА в отношении количества положительных биопсий не найдено.

Состояние всех пациентов оценивалось при регулярных контрольных посещениях каждые 3 месяца. В первый день после лечения, а затем каждые 3 месяца проводились трансректальное ультразвуковое сканирование простаты, пальцевое ректальное исследование и контроль ПСА. Состояние пациентов и осложнения лечения оценивались с помощью самостоятельно заполняемых ими опросников. Контрольная биопсия простаты выполнялась всем пациентам через 3-6 месяцев после HIFU или при признаках биохимического рецидива. Пациентам с повышением уровня ПСА и негативным результатом биопсии выполнялась остеосцинтиграфия МРТ и МСКТ с целью исключения отдаленных метастазов. Биохимический рецидив определялся в соответствии с обновленными критериями ASTRO: подъем ПСА над уровнем надир на 2 нг/мл или больше, или положительный результат биопсии, или начало спасительной

терапии. Использование критериев ASTRO в исследовании объясняется тем, что на момент начала применения HIFU-абляции в нашей клинике (2009 год) мы использовали рутинно определение биохимического рецидива именно по ASTRO, так как критерии Штутгарт и Финикс тогда еще не получили широкого распространения. Ретроспективно подсчитаны общая и онкоспецифическая выживаемость.

Подгруппы по уровню надир ПСА

Выделено три подгруппы по ПСА надиру: группа I (низкий) – 0,2 нг/мл и менее; группа II (промежуточный) – 0,21-1 нг/мл; группа III (высокий) – более 1 нг/мл. Надир ПСА определялся как наименьший зарегистрированный в период послеоперационного наблюдения уровень ПСА.

Статистический анализ

Статистическая обработка материала проводилась с помощью программного обеспечения SPSS, версия 15 (SPSS Inc., Чикаго, США). Вариант распределения данных определялся с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные, поддающиеся нормальному распределению, представлены в виде средних величин и ошибок средней; прочие же данные представлены в формате медианы и стандартного отклонения.

Параметрический t-тест использовался для сравнения количественных переменных, поддающихся нормальному распределению. U-тест

Манна-Уитни использовался для непараметрических переменных. Категориальные переменные (успех на момент первого контрольного обследования) сравнивались с помощью теста χ^2 МакНемара. Актуральная выживаемость высчитывалась с помощью таблиц смертности. Для сравнения кривых Каплана-Мейера применялся log rank тест. Мультивариантный пропорциональный тест Кокса использовался для оценки прогностической значимости возраста, объема простаты, уровня ПСА, клинической стадии, суммы баллов Глисон, относительного объема обработанной ткани и надира ПСА в отношении рецидива по обновленным критериям ASTRO. Все значения p меньше 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты

Среднее количество сеансов HIFU – $1,22 \pm 0,42$, со средним количеством очагов воздействия $673,9 \pm 159,2$ на пациента (таблица 2). 80 пациентам (77,7%) проведен один сеанс HIFU-абляции, 23 пациентам (22,3%) – два сеанса. Статистически значимой разницы по количеству сеансов HIFU-абляции на пациента в подгруппах по надире ПСА не обнаружено (таблица 2). Среднее соотношение между обработанным объемом и объемом простаты до операции составляло $1,6 \pm 0,8$. По этому параметру также не было зафиксировано разницы между тремя подгруппами (таблица 2). Медиана периода послеоперационного наблюдения составила 4,9 года, с минимальным сроком 3 года, максимальным – 6 лет. Все базовые параметры, кроме объема простаты и количества проведенных биопсий на пациента, были сравнимы у трех групп.

Медиана надира ПСА для всех групп со-

ставила 0,1 (0,0-5,3) нг/мл. 66 пациентов (64%) достигли надира ПСА 0,2 нг/мл или менее, 23 (22,3%) – 0,21-1 нг/мл, а 14 (13,6%) – более 1 нг/мл. Медиана срока до достижения надира ПСА после HIFU-абляции составила 6,1 месяца.

Рецидив во время послеоперационного наблюдения по новому определению ASTRO, был зафиксирован у 3 пациентов (4,5%) в группе I, у 7 пациентов (30,4%) в группе II, и у 14 пациентов (100%) в группе III. Различие по частоте развития рецидивов было статистически значимым между всеми тремя группами по надире ПСА ($p < 0,001$). Через 3-6 месяцев после HIFU-абляции 86 пациентов (83,5%) были подвергнуты контрольной биопсии остаточной ткани предстательной железы. Положительный результат биопсии наблюдался у 1 из 54 пациентов (1,8%) в группе I, у 1 из 19 пациентов (5%) в группе II и у 3 из 8 пациентов (27,3%) в группе III ($p = 0,004$).

Актуральная пятилетняя безрецидивная выживаемость по обновленным критериям ASTRO составила 95% в группе I и 55% в группе II. В группе III никто из пациентов не остался безрецидивным через 5 лет наблюдения. Различия по безрецидивной выживаемости были статистически значимы для всех трех групп по надире ПСА ($p < 0,001$) (рис.).

По результатам регрессионного анализа Кокса, надир ПСА был статистически значимой переменной в отношении безрецидивной выживаемости. Другие факторы, такие как возраст, объем простаты, уровень ПСА до лечения, сумма баллов Глисон и стадия T, не являлись независимыми переменными (таблица 3).

Обсуждение

HIFU – малоинвазивная технология для

Таблица 2

Результаты лечения пациентов методом HIFU-абляции

	Всего	Подгруппы по надире ПСА			P
		Группа I (ПСА \leq 0,2 нг/мл)	Группа II (ПСА от 0,21 до 1 нг/мл)	Группа III (ПСА $>$ 1 нг/ мл)	
Количество пациентов	103	66	23	14	
Количество пациентов после 1 сеанса HIFU	80 (77,7%)	52 (50,5%)	19 (18,5%)	9 (8,7%)	$>0,05$
Количество пациентов после 2 сеансов HIFU	23 (22,3%)	14 (13,6%)	4 (3,9%)	5 (4,8%)	$>0,05$
Медиана времени длительности абляции (мин)	165 (80-185)	167,5 (80-255)	180 (115-285)	147,5 (100-215)	0,02
Среднее количество очагов абляции на сеанс	$673,9 \pm 159,2$	$661,2 \pm 165,3$	$731,9 \pm 142,0$	$638,9 \pm 141,8$	$>0,05$
Средний обработанный объем (мл)	$36,1 \pm 16,6$	$36,7 \pm 15,4$	$38,2 \pm 20,1$	$29,7 \pm 15,4$	$>0,05$
Среднее отношение обработанного объема к объему простаты	$1,6 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,8$	$1,3 \pm 0,9$	$>0,05$

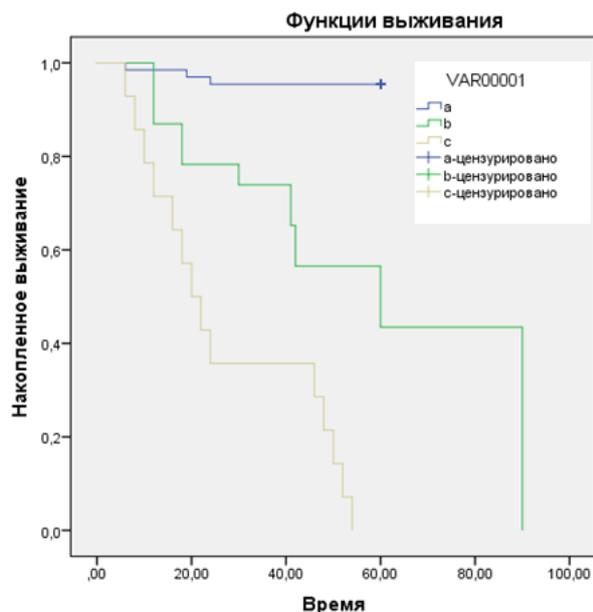


Рис. Актуарная безрецидивная выживаемость для трех групп надира PSA по новому определению ASTRO; а – группа I, б – группа II, с – группа III.

лечения рака предстательной железы, продолжающая свое развитие и показывающая многообещающие результаты как первичного лечения, так и спасительного. Более того, HIFU зарекомендовал себя как метод, выполнимый повторно в случае локального рецидива с умеренным риском развития кумулятивных побочных эффектов [8, 9]. Таким образом, прогностические факторы для оценки риска рецидива могут быть полезны для лечащего врача, который сможет проинформировать пациента о возможной необходимости спасительного лечения в будущем. Тем не менее до настоящего времени не было стандартного общепринятого определения биохимического рецидива и установленных прогностических

инструментов для клинического рецидива после HIFU. Эти методы были разработаны для пациентов, которым выполнялась лучевая терапия. Общепринятое определение биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии было разработано в 1996 году согласительным комитетом, организованным ASTRO [1, 2]. Определение конференции ASTRO, или просто критерии ASTRO, гласило, что биохимический рецидив констатируется при трех последовательных подъемах уровня ПСА после достижения надира, датой рецидива при этом считается средняя точка между надиром и первым подъемом ПСА, или дата подъема ПСА, достаточного для начала спасительной терапии [1, 2, 3]. Однако со временем стало ясно, что эти критерии не связаны с клинической прогрессией или выживаемостью. Кроме того, ретроградное датирование биохимического рецидива существенно изменяло форму кривых Каплана-Мейера для безрецидивной выживаемости. Поэтому критерии ASTRO были полностью пересмотрены в январе 2005 года. Новые критерии определяют биохимический рецидив как подъем уровня ПСА на 2 нг/мл или больше от надира, с краткосрочной гормональной терапией или без нее (дата рецидива не определяется ретроградно) [1, 2, 3]. У не соответствующих этим критериям пациентов также должен констатироваться рецидив в тех случаях, когда инициируется спасительная терапия или дается положительное гистологическое заключение при биопсии. Хотя и первое, и пересмотренное определения биохимического рецидива ASTRO были разработаны только для пациентов, подвергнутых лучевой терапии, они применяются и для пациентов, которым проводились другие виды лечения, например радикальная простатэктомия.

Таблица 3

Мультивариатный анализ параметров, влияющих на безрецидивную выживаемость

Параметры	Индекс риска	95% доверительный интервал	P	
Возраст	0,980	0,923-1,041	0,509	
Объем простаты	0,970	0,894-1,051	0,115	
ПСА	1,196	0,957-1,494	0,115	
Сумма баллов Глисон	0,992	0,650-1,515	0,971	
Стадия T	T1a	контроль	контроль	
	T1b	0,000	0,979	
	T1c	0,125	0,005-3,093	0,204
	T2a	0,192	0,015-2,516	0,209
	T2b	0,093	0,004-2,279	0,146
Обработанный объем / объем простаты	0,995	0,512-1,932	0,987	
Надир ПСА	0-0,2 нг/мл	контроль	контроль	
	0,21-1 нг/мл	7,436	1,260-43,894	0,027
	>1 нг/мл	58,280	11,183-303,727	0,000

Прогноз результата лечения для пациентов, у которых применялись альтернативные методы, остается сложным. У пациентов после органосохраняющего лечения морфологические характеристики, такие как стадия рТ, состояние лимфатических узлов и хирургического края, сумма Глисон в препарате, дают большее понимание особенностей предшествующего течения заболевания и позволяют принимать решения относительно начала спасительной терапии. Из-за отсутствия цельного гистологического препарата после применения альтернативных методик лечения рака простаты для предсказания результата необходимо брать в расчет другие прогностические факторы [10]. Надир ПСА зарекомендовал себя как независимый детерминант исхода у пациентов после дистанционной лучевой терапии и брахитерапии. В исследовании, в которое вошли 707 пациентов после монотерапии внешним ионизирующим излучением, только при значениях надира ПСА менее 1 нг/мл наблюдался благоприятный исход и пятилетняя частота биохимического рецидива около 20%. M.J. Zelefsky et al. продемонстрировали на 2693 пациентах с выполненной брахитерапией, что только надир ПСА менее 0,5 нг/мл был ассоциирован с долгосрочной безрецидивной выживаемостью [9].

В нашем исследовании была изучена роль надира ПСА как прогностического маркера после HIFU-абляции на основании данных 103 пациентов с медианой срока наблюдения 4,9 года. Поскольку на настоящий момент нет общепринятых критериев для HIFU, мы определяли биохимический рецидив по пересмотренным критериям ASTRO, тем самым позволяя сравнить собственные результаты с находками других исследователей в сериях пациентов с локализованным раком простаты. Мы определили три различных группы по надиру ПСА: с низким (<0,2 нг/мл), промежуточным (0,21-1 нг/мл) и высоким надиром (>1 нг/мл). Мы посчитали эти значения подходящими, так как уровень ПСА в 0,2 нг/мл признан пороговым значением для биохимического рецидива после радикальной простатэктомии, а надир на уровне 1,0 нг/мл — важный фактор, предсказывающий исход лучевой терапии при локализованном раке предстательной железы. Более того, такое же распределение по группам было использовано в исследовании T. Uchida et al. при изучении взаимосвязи между надиром ПСА и рецидивом после HIFU [3]. В их исследовании 115 пациентам проводилась HIFU-абляция на аппарате Sonablate-500TM (США).

Распределение по группам было таким же, как в нашем исследовании. Однако единственным критерием рецидива был принят

только положительный результат биопсии через 6 месяцев после лечения. Их определение рецидива не включало ни кинетику ПСА, ни начало спасительной терапии. Отказ от использования стандартного определения рецидива делает сложным сравнение результатов этого исследования с другими. Что касается методологии исследования, в нем максимальный срок наблюдения составил 6 месяцев. В нашем исследовании медиана срока наблюдения — 4,9 года, с минимальным сроком равным 3 годам. T. Uchida et al. обнаружили сильную связь между надиром ПСА и рецидивом, частота которого составила 11%, 46% и 48% в трех группах с низким, промежуточным и высоким надиром соответственно [3].

В нашем исследовании частота рецидива составила 4,5%, 30,4% и 100% соответственно, с более длительным периодом наблюдения и строгим определением рецидива. Под рецидивом нами понимался не только положительный результат биопсии, но и пересмотренные критерии ASTRO. Важно отметить, что положительный результат биопсии после HIFU — «слабый» критерий рецидива. Это подтверждается исследованием Poissonnier L. et al. В него были включены 227 пациентов, которым проводилась HIFU-абляция на аппарате Ablatherm, под рецидивом понимался положительный результат биопсии или уровень ПСА более 1 нг/мл с тремя последовательными подъемами [11]. Пациенты со значительно повышающимися уровнями ПСА получали адъювантную терапию. Однако из 28 пациентов, которым проводилась адъювантная терапия, 9 (32%) имели отрицательный результат биопсии, но повышающийся уровень ПСА. Можно предположить, что частота рецидивов в исследовании T. Uchida et al. [3] значительно бы возросла, если бы срок наблюдения был более длительным и были бы использованы наши критерии. Тем не менее, вывод о том, что надир ПСА после HIFU-абляции является сильным предиктором рецидива, совпал с нашим исследованием [6, 7, 8]. Что касается биопсии предстательной железы пост-HIFU как определения рецидива, в исследовании с 82 пациентами было показано, что более точная выявляемость рака может быть достигнута с помощью биопсии под доплеровским наведением [11].

Кроме среднего количества выполненных до операции биопсий, единственным параметром, по которому подгруппы надира ПСА были неравнозначны, был объем простаты до HIFU-абляции, который был существенно ниже у пациентов, достигавших надира менее 0,2 нг/мл. Эта находка может быть обусловлена тем,

что максимальная длина импульсной зоны у аппарата Ablatherm ограничена 24 мм, и большие по размеру железы могут быть не полностью обработаны в передней части переходной зоны, что потенциально ведет к более высоким значениям надир PSA. Это говорит в пользу рекомендации выполнения трансуретральной резекции простаты до HIFU-абляции.

Заключение

Надир PSA после HIFU-абляции значимым образом коррелирует с показателями рецидивов и безрецидивной выживаемости. Он достигается через относительно короткое время и может быть использован в повседневной клинической практике как инструмент-предиктор для прогнозирования вероятности развития рецидива и определения потребности в спасительном лечении. У пациентов с надиром PSA менее 0,2 нг/мл можно ожидать хорошей безрецидивной выживаемости.

ЛИТЕРАТУРА

- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lasne Y, Lyonnet D, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol.* 2000 Aug;14(6):519-28.
- Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology.* 2008 Dec;72(6):1329-33; discussion 1333-34. doi: 10.1016/j.urology.2008.06.062.
- Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, Koch MO, Ishii D, Minei S, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology.* 2002 Mar;59(3):394-8; discussion 398-9.
- Фомкин РН, Воронина ЕС, Попков ВМ, Маслякова ГН, Блюмберг БИ. Трехлетние результаты лечения локализованного рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. *Урология.* 2014;(1):37-44.
- van den Broeck T, Arfy N, van den Bergh R, Yuan Y, Lam T, Mottet N. How does biochemical recurrence following curative treatment for prostate cancer impact on overall survival, cancer-specific survival and development of metastatic disease? *PROSPERO.* 2015. doi:10.15124/CRD42015026807.
- Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9(4):439-43.
- Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009 Oct;104(8):1058-62. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x.
- Ganzer R, Robertson CN, Ward JF, Brown SC, Conti GN, Murat FJ, et al. Correlation of prostate-specific antigen nadir and biochemical failure after high-intensity focused ultrasound of localized prostate

- cancer based on the Stuttgart failure criteria - analysis from the @-Registry. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E196-201. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10091.x.
- Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):327-33.
- Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):381-87.
- Berge V, Baco E, Dahl AA, Karlsen SJ. Health-related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. *Int J Urol.* 2011 Sep;18(9):646-51. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02815.x.

REFERENCES

- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lasne Y, Lyonnet D, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol.* 2000 Aug;14(6):519-28.
- Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, et al. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology.* 2008 Dec;72(6):1329-33; discussion 1333-34. doi: 10.1016/j.urology.2008.06.062.
- Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, Koch MO, Ishii D, Minei S, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology.* 2002 Mar;59(3):394-8; discussion 398-9.
- Fomkin RN, Voronina ES, Popkov VM, Masliakova GN, Bliumberg BI. Trekhletnie rezultaty lecheniia lokalizovannogo raka prostaty vysokointensivnym sfokussirovannym ul'trazvukom [Three-year results of the treatment of localized prostate cancer by high-intensity focused ultrasound]. *Urologiia.* 2014;(1):37-44.
- van den Broeck T, Arfy N, van den Bergh R, Yuan Y, Lam T, Mottet N. How does biochemical recurrence following curative treatment for prostate cancer impact on overall survival, cancer-specific survival and development of metastatic disease? *PROSPERO.* 2015. doi:10.15124/CRD42015026807.
- Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006;9(4):439-43.
- Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int.* 2009 Oct;104(8):1058-62. doi: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x.
- Ganzer R, Robertson CN, Ward JF, Brown SC, Conti GN, Murat FJ, et al. Correlation of prostate-specific antigen nadir and biochemical failure after high-intensity focused ultrasound of localized prostate cancer based on the Stuttgart failure criteria - analysis from the @-Registry. *BJU Int.* 2011 Oct;108(8 Pt 2):E196-201. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10091.x.
- Zelefsky MJ, Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, et al. Multi-institutional analysis of long-term outcome for stages T1-T2 prostate cancer treated with permanent seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007 Feb 1;67(2):327-33.
- Poissonnier L, Chapelon JY, Rouviere O, Curiel

L, Bouvier R, Martin X, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):381-87.

11. Berge V, Baco E, Dahl AA, Karlsen SJ. Health-

related quality of life after salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for locally radiorecurrent prostate cancer. *Int J Urol.* 2011 Sep;18(9):646-51. doi: 10.1111/j.1442-2042.2011.02815.x.

Адрес для корреспонденции

410054, Российская Федерация,
г. Саратов, улица Большая Садовая, д. 137, корпус 7,
Клиническая больница им. С.Р. Миротворцева
СГМУ, кафедра урологии,
НИИ фундаментальной
и клинической уронефрологии,
тел. моб.: +7 927 123-38-01,
e-mail: rnfomkin@mail.ru,
Фомкин Роман Николаевич

Address for correspondence

410054, the Russian Federation,
Saratov, Bolshaya Sadovaya, 137/ 7,
Clinical Hospital named after S.R. Mirotvortseva
SSMU, department of urology,
Research Institute for Fundamental and Clinical
Uronephrology,
Tel: +7 927 123-38-01
E-mail: rnfomkin@mail.ru
Fomkin Roman Nikolaevich

Сведения об авторах

Фомкин Р.Н., к.м.н., доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», НИИ Фундаментальной и клинической уронефрологии.

Шатылко Т.В., аспирант кафедры урологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского», НИИ Фундаментальной и клинической уронефрологии.

Information about the authors

Fomkin R.N. PhD, Ass. Professor of department of urology, SBEE HPE "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Senior Researcher, Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology.

Shatylko T.V. Post-graduate student, SBEE HPE "Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky", Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology.

Поступила 29.03.2016 г.

Received 29.03.2016