

А.К. Носов, С.А. Рева, С.Б. Петров

Роль лапароскопической спасительной лимфаденэктомии у пациентов после первичной расширенной лимфаденэктомии при раке предстательной железы

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

В работе представлены результаты анализа безопасности и эффективности выполнения лапароскопической суперрасширенной лимфаденэктомии, которая выполнялась пациентам с клиническим прогрессированием (наличием очагов в лимфоузлах таза и за его пределами) после перенесенной простатэктомии. Особенностью работы является то, что этим пациентам изначально выполнялась расширенная лимфаденэктомия. Клиническое выявление очагов осуществлялось методом 11С-ПЭТ/КТ. Лапароскопическая спасительная лимфаденэктомия показала себя безопасным методом выполнения вмешательства. При наблюдении за пациентами проведена оценка эффективности операции – процент пациентов, у которых отмечен регресс и стабилизация маркеров (ПСА), длительность ремиссии. В результате анализа полученных данных сделана попытка определения предикторов отсутствия ответа после спасительной лимфаденэктомии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, тазовая лимфаденэктомия, биохимический рецидив, клиническое прогрессирование, лапароскопия

На сегодняшний день радикальная простатэктомия (РПЭ) считается наиболее эффективным методом лечения рака предстательной железы (РПЖ) высокого и очень высокого риска [8,15]. Более того, если совсем недавно подозрение на метастатический процесс в лимфатических узлах (ЛУ) при РПЖ трактовалось как противопоказание для радикального лечения, будь то выполнение РПЭ при первичном процессе или подозрение на рецидив после уже перенесенного вмешательства, то сегодня, согласно результатов ряда исследований, эти пациенты рассматриваются как кандидаты на улучшение выживаемости не только при мультимодальном подходе, но и при хирургическом лечении как монотерапии [1,10].

С другой стороны, высокая вероятность вовлечения ЛУ в опухолевый процесс обуславливает более активную хирургическую тактику,

так как при выполнении тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ), ограниченной только запирающей ямкой, будет пропущено около 50% метастазов [4,13].

Несмотря на это, частота регионарных рецидивов остается высокой и вопрос о дальнейшей тактике с этими пациентами остается открытым. Лимфогенный путь является одним из наиболее частых механизмов прогрессирования и отмечается примерно в 10% случаев радикального лечения хирургического РПЖ [12].

С внедрением новых технологий (11С-ПЭТ/КТ, PSMA-ПЭТ/КТ, и т.д.) понятие клинического рецидива изменилось в сторону большей выполнимости полноценного циторедуктивного вмешательства [29]. Подобная хирургия в отношении злокачественных процессов многих локализаций (таких как эндометриальный рак, толстая кишка, молочная железа, почка) [26,29] ассоциирована с достоверным увеличением выживаемости и, основываясь на современных представлениях о биологии метастазов при РПЖ, может иметь место определенное преимущество. В то же время, большинство работ, посвященных спасительной лимфаденэктомии (СЛАЭ) при РПЖ, проводилось без оценки объема первичного лечения и, соответственно, определения возможности циторедукции после выполнения уже расширенной ТЛАЭ [22].

С другой стороны, современные минимально инвазивные технологии (такие как лапароскопия), показавшие свою безопасность и эффективность в ряде повторных вмешательств [7,24], при выполнении спасительной лимфаденэктомии после уже перенесенной РПЭ с расширенной ТЛАЭ до сих пор оценены не были.

В связи с этим, целью нашей работы было изучение возможности полноценного выполнения и эффективности суперрасширенной лимфаденэктомии после уже выполненной расширенной ТЛАЭ пациентам с РПЖ.

Материалы и методы

В период с апреля 2014 по декабрь 2015 года семи пациентам с биохимическим рецидивом, обусловленным

прогрессированием в ЛУ, в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнена лапароскопическая лимфаденэктомия после ранее перенесённого хирургического лечения по поводу РПЖ (радикальная простатэктомия с расширенной ТЛАЭ). Пациенты с первично выполненной стандартной (удаление ЛУ только из запираемых ямок и/или наружных подвздошных сосудов) лимфодиссекцией или невыполненной изначально ТЛАЭ (имеющие РПЖ низкого риска) не включались в исследование. Все операции были выполнены хирургами, обладающими большим опытом в лапароскопической урологии (А.К. Носов, С.Б. Петров). Первичное радикальное лечение (лапароскопическая РПЭ с расширенной ТЛАЭ) было выполнено в этом же лечебном учреждении, этой же хирургической бригадой. При выполнении РПЭ проксимальной границей лимфодиссекции был уровень пересечения подвздошных сосудов с мочеточником (n=2) или бифуркация общих подвздошных сосудов (n=5). Удаление пресакральных лимфоузлов проводилось во всех случаях. Дистальной, латеральной и медиальной границами во всех случаях были, соответственно, огибающая вена с бедренным каналом, стенка таза и перивезикальная клетчатка.

Адьювантная/спасительная терапия пациентам после РПЭ назначалась по показаниям, соответствующим имеющимся стандартам. При развитии биохимического рецидива (БХР) после РПЭ (последовательное двукратное повышение ПСА >0,2 нг/мл) пациентам выполнялись остеосцинтиграфия и/или КТ/МРТ таза (+живота); независимо от их результатов, пациентам выполнялась ПЭТ/КТ. Больные с наличием очагов при этих методах визуализации расценивались как имеющие клинический рецидив и в случае отдалённых изменений, равно как и имеющие симптоматический рецидив, исключались из анализа. Принятие решения о выполнении СЛАЭ основывалось на наличии клинического рецидива в зонах, соответствующих объёму суперрасширенной лимфаденэктомии; никому из пациентов с этими изменениями биопсия очагов не выполнялась. Распределение очагов по зонам проводилось в соответствии с данными работы А. Mattei, где к I зоне отнесены лимфоузлы запираемой ямки и области наружных подвздошных сосудов, II – внутренних подвздошных сосудов, III – пресакральная и параректальная область, IV – общие подвздошные сосуды, V зона – область бифуркации аорты и выше [16].

При анализе результатов лечения пациентов проведена оценка профиля безопасности выполнения лапароскопической спасительной лимфаденэктомии после перенесённого радикального лечения РПЖ с расширенной ТЛАЭ — частота интраоперационных и ранних послеоперационных (согласно классификации Clavien-Dindo) осложнений [9], длительность операции, сроки госпитализации и нахождения в ОРИТ. Также проведена оценка диагностической ценности ПЭТ/КТ как метода, позволяющего выявить рецидив РПЖ в ЛУ, как по отношению к пациенту в целом, так и по отдельным зонам и количеству метастатически поражённых лимфоузлов. Оценка точности метода по определению стороны и зоны поражения расценивалась как полная (полное совпадение при сравнении ПЭТ/КТ и морфологических показателей), частичная (отмечено совпадение одной из сторон и/или зон поражения при несовпадении в одной/нескольких других локализациях), негативная (отсутствие метастатических изменений в удалённых ПЭТ/КТ-положительных ЛУ или их наличие в клинически неизмеренных ЛУ).

Среди ранних онкологических показателей проведена оценка общего количества удалённых и метастатически поражённых ЛУ, частота ответа (по ПСА) на спасительную операцию, длительность ремиссии, время до назначения третьей линии лечения (гормональной терапии, лучевой терапии или циторедуктивной операции). Ответ после выпол-

нения СЛАЭ оценивался как полная ремиссия (ПСА через 1 месяц после операции <0,2 нг/мл), частичная ремиссия (снижение значения ПСА относительно показателя перед СЛАЭ), стабилизация (изменение значения ПСА не более 20% по сравнению с предоперационным), прогрессирование (рост ПСА).

Результаты и обсуждение

1. Предоперационные показатели

Средний возраст пациентов на момент спасительного лечения составил 62,9 лет (от 44 до 72). Предоперационные характеристики больных представлены в таблице 1. Все пациенты отнесены к II–III категории риска по шкале ASA, не более 1 балла по шкале ECOG. До начала лечения у 3 пациентов (42,9%) опухолевый процесс расценен как локализованный (сT2cN0), и у 4 (57,1%) — местнораспространённый (сT3a-b) в том числе у 2 больных (28,6%) отмечалось увеличение регионарных ЛУ (сN1). В анамнезе 3 пациентам проводилась неoadьювантная терапия в течение 6 месяцев: 2 — химиогормональная (доцетаксел 75 мг/м² 1 раз в 21 день, дегареликс 1 раз в 28 дней по схеме), 1 — гормональная (бусерелин, бикалутамид).

Во всех случаях первичная операция выполнена лапароскопическим доступом. В ходе выполнения РПЭ осложнений, связанных с ТЛАЭ или операцией в целом, не было. В трёх случаях выполнялась традиционная ЛПЭ, в четырёх — с 3D-изображением. Во всех случаях лимфодиссекция выполнена в расширенном объёме. Среднее количество удалённых ЛУ на одного

Таблица 1.
Характеристики пациентов

Характеристика	Значение
Возраст, лет, средн (диапазон)	62,9 (44-72)
Группа риска по шкале ASA, n	
0-I	0
II	4
III	3
Неoadьювантная терапия, n (%)	3 (42,9)
Стадия сTN, n (%)	
T2c	3 (42,9)
T3a	3 (42,9)
T3b	1 (14,2)
N0	5 (71,4)
N1	2 (28,6)
Стадия pTN, n (%)	
T2c	1 (14,2)
T3a	3 (42,9)
T3b	3 (42,9)
N0	2 (28,6)
N1	5 (71,4)
Сумма Глисона (p), n (%)	
6	1 (14,2)
7	4 (57,2)
8 и более	2 (28,6)
ПСА, нг/мл, средн (диапазон) до начала лечения после РПЭ	35,1 (8 — 114) 0,11 (0 — 0,43)
Удалённые ЛУ, n, средн (диапазон)	14,8 (9 — 23)
Поражённые ЛУ, n, средн (диапазон)	2,2 (1 — 7)

пациента составило 14,8 (от 9 до 23), при этом у 5 больных с N+ на одного пациента приходилось по 2,2 поражённых лимфоузла (от 1 до 7).

При сравнении с клиническими данными, у 4 пациентов (57,2%) зарегистрировано повышение стадии (по 2 — повышение местной распространённости процесса и состоянию регионарных ЛУ). Таким образом, по результатам выполнения РПЭ, 6 из 7 пациентов по критериям NCCN отнесены в группу высокого риска прогрессирования [18]; ПХК ни в одном случае выявлено не было.

После РПЭ у 5 пациентов (71,4%) уровень ПСА соответствовал требованиям радикальности хирургического лечения (EAU Guideline).

Средняя продолжительность наблюдения за оперированными пациентами составила 6,7 (от 1 до 15) месяцев. Среднее время до развития биохимического рецидива составило 7 месяцев (от 30 до 690 дней). После диагностирования БХР двум пациентам амбулаторно назначена ГТ и одному — ЛТ. Обоим больным на фоне ГТ (через 1 и 6 месяцев после её начала) без признаков прогрессирования и пациенту через 3 месяца после ЛТ (прогрессирование по критериям Phoenix) проведено обследование, направленное на выявление клинического рецидива.

Среди всех пациентов клинический рецидив диагностирован через 12 месяцев (60-690 дней) после РПЭ по результату выполнения 11С-ПЭТ/КТ. При этом только у двух пациентов интервал между диагностированием биохимического и клинического рецидива превышал 2 месяца (510 и 480 суток), у остальных 5 больных локорегиональные очаговые образования выявлялись практически одновременно с ростом ПСА. Сторона определяющихся патологических изменений и локализация представлены в таблице 2. Всего у пациентов клинически выявлено 17 очагов (от 1 до 6, в среднем — 2,4 на одного пациента), из них большинство (15) подозревалось в зоне выполнения предшествующей расширенной ТЛАЭ и два — за её пределами в зоне потенциально выполнимой суперрасширенной (до уровня нижней брыжеечной артерии) спасительной диссекции. Одностороннее поражение лимфоузлов подозревалось у 3 больных (2 — справа, 1 — слева); у оставшихся 4 пациентов подозревалось наличие опухолевого процесса с двух сторон. Во всех случаях клинических данных за рецидив в ложе простаты, забрюшинных ЛУ, отдалённые метастазы не было.

2. Клинические и морфологические характеристики спасительной операции

Длительность операции составила в среднем 115,7 минут и варьировала от 90 до 140 минут. В одном случае СЛАЭ выполнялась после от-

Таблица 2.
Результаты обследования пациентов с клиническим рецидивом после РПЭ

Характеристика	Значение
Срок выполнения после РПЭ, сут, средн (диапазон)	360 (60 – 690)
Количество очагов у одного пациента, п, средн (диапазон)	2,4 (1 — 6)
Максимальный размер очагов, мм, средн (диапазон)	11,2 (8 — 15)
Локализация очагов, п (%)	
I уровень	5 (29,4)
II уровень	10 (58,8)
III уровень	0
IV уровень	1 (5,9)
V уровень	1 (5,9)
Сторона локализации очагов, п (%)	
справа	2 (28,6)
слева	2 (28,6)
двухстороннее	3 (42,9)

Таблица 3.
Морфологические результаты спасительной лимфаденэктомии

Характеристика	Значение
Количество удаленных ЛУ, п, средн (диапазон)	8,7 (4 – 16)
Количество поражённых ЛУ, п, средн (диапазон)	3,6 (0 – 11)
Максимальный размер очагов, мм, средн (диапазон)	12,7 (8 – 15)
Изменение степени дифференцировки (сравнение гистологии ЛУ при СЛАЭ с первичной операцией), п	3
увеличение суммы Глисона	2
уменьшение суммы Глисона	1

крытой РПЭ, ещё в одном лапароскопическая простатэктомия осложнилась повреждением прямой кишки, что потребовало формирования колостомы в раннем послеоперационном периоде и её закрытия за 3 месяца до регистрации клинического рецидива. В обоих случаях длительность операции была максимальной — 130 и 140 минут, соответственно. У остальных больных (неосложненная первичная лапароскопическая операция) средняя длительность СЛАЭ составила 108 (максимально — 120) минут.

Во всех случаях операция оказалась выполнимой в суперрасширенном варианте; краниальной границей в 5 операциях являлась бифуркация аорты, в 2 — нижняя брыжеечная артерия. В одном случае диссекция оказалась не выполнима до указанного уровня с противоположной определявшимся на ПЭТ/КТ очагам из-за рубцового процесса вследствие перенесённых операций (РПЭ, колостомия).

Интраоперационных осложнений, которые привели бы к расширению объёма, конверсии или дополнительным интервенциям, не было. Потребности в периоперационной гемотрансфузии среди оперированных пациентов не отмечено. Средний объём кровопотери составил 164 мл (50-500).

Морфологическая характеристика приведена в табл. 3.

Метастатически пораженные ЛУ были в удаленном материале у 6 из 7 (85,7%) пациентов. У одного пациента, несмотря на рост ПСА и наличие клинического прогрессирования, в удаленном материале опухолевой ткани выявлено не было. Интересно, что у этого пациента в последующем отмечалось стойкое снижение ПСА.

Изменение степени дифференцировки опухоли в удаленных ЛУ выявлено у 3 (42,9%) пациентов, в том числе в двух случаях — повышение суммы Глисона с 7 до 8 (4+4). Экстранодальное распространение опухоли морфологически определялось у 3 (42,9%) больных.

Из шести пациентов с морфологически подтвержденным метастатическим поражением ЛУ, только в зоне предшествующей ТЛАЭ (до уровня бифуркации общих подвздошных сосудов) изменения выявлены в 3 (50%) случаях. Ещё у одного пациента (16,7%) прогрессирование отмечено за пределами предшествующей операции и у 2 (33,3%) — как неудаленных ЛУ в тазу, так и за его пределами.

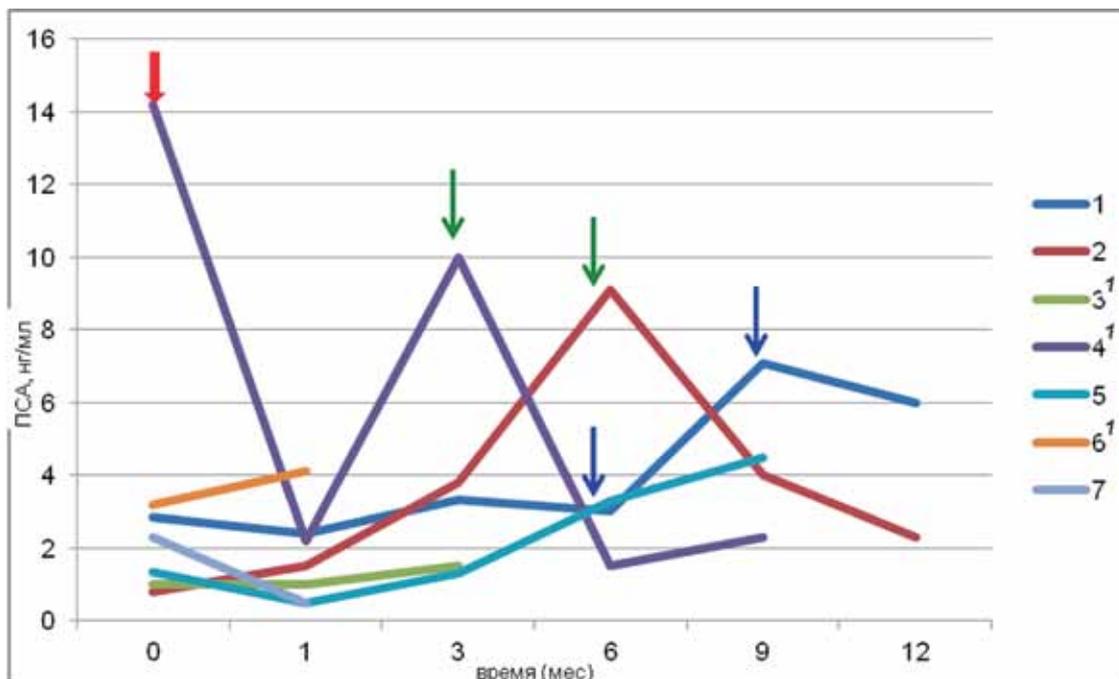
У большинства пациентов (6 человек, 85,7%) с клиническим рецидивом наличие его было подтверждено морфологически, однако только у одного (14,3%) результаты 11С-ПЭТ/КТ полностью соответствовали исследованию удаленного материала по стороне поражения, зоне и количеству метастатических очагов.

Полное совпадение морфологических результатов с данными 11С-ПЭТ/КТ по стороне

поражения отмечено в 3 (42,9%) случаях, у такого же количества выявлено полное совпадение при сравнении с клиническим обследованием ЛУ. Частичное совпадение отмечено в 3 (42,9%) и 2 (28,6%) случаях при сравнении соответственно стороны и зоны поражения. У одного больного (14,3%) и двух (28,6%) клинически неверно были определены сторона и зона локализации очагов (расхождение результатов). В целом, полностью точно определено расположение метастатического очага только у одного пациента.

3. Эффективность спасительной лапароскопической лимфаденэктомии

После повторной ЛАЭ у 3 (42,9%) пациентов с гистологически подтвержденным поражением ЛУ отмечен ответ в виде снижения ПСА (во всех случаях это было более чем двукратное снижение), ещё у такого же количества больных показатели оставались стабильными до 9 месяцев (максимальный период наблюдения у этих пациентов). В целом, оценивая динамику у всех оперированных пациентов, снижение ПСА после выполнения СЛАЭ составило -182,4% (от +85% до -645%); среднее значение до операции – 3,67 нг/мл, через 1 месяц после – 1,74 нг/мл ($p=0,03$) (рис. 1). При максимальной длительности наблюдения за пациентами 15 месяцев (в среднем – 6,7 месяцев) продолжительность полной ремиссии составила до 9 месяцев (в среднем – 7 месяцев); при этом у троих больных



1 неоадьювантная терапия в анамнезе (пациенты 3, 4, 6); операция (красная стрелка на графике); начало третьей линии терапии (синие стрелки на графике – СЛАЭ№2, зеленые стрелки – гормональная терапия)

Рис. 1. Динамика ПСА в течение всего периода наблюдения за пациентами

(время наблюдения 1-3 месяца) прогрессирования не отмечено. За время наблюдения развитие отдаленных метастазов не отмечено ни у одного больного.

В 3 из 4 случаев, когда не было получено значимого снижения ПСА после СЛАЭ, морфологически в удаленных ЛУ отмечалось экстранодальное распространение опухоли. У 2 из 4 пациентов без регресса ПСА при морфологическом исследовании в удаленном материале отмечено снижение степени дифференцировки опухоли.

На момент анализа результатов 4 пациентов (57,1%) после СЛАЭ получили (после повторного обследования с 11С-ПЭТ/КТ) дополнительное лечение, в том числе 2 – ГТ; еще у 2 больных обследование выявило поражение только в ЛУ (из них в одном случае — выше отхождения нижней брыжечной артерии); этим пациентам была выполнена повторная СЛАЭ – по одной операции открыто и лапароскопически.

Частота локорегионарных рецидивов при РПЭ остаётся высокой. Особенно это актуально при лечении больных, относящихся к группе высокого и очень высокого риска [19]. Так, Nini A. et al. в недавнем анализе результатов лечения 370 пациентов в стадии рN1 при средней длительности наблюдения 76,7 месяцев выявили развитие локального рецидива (в ложе простаты и/или регионарных ЛУ) в 56 случаев (15,1%); распределение зоны локального поражения составило 1:1 (по 28 человек). Анализ факторов риска показал, что ПХК (для рецидива в ложе) и сумма Глисона (для регионарного рецидива) явились основными факторами риска их развития [20]. В нашей работе не оценивалась общая частота рецидивов в тазовых и парааортальных ЛУ после всех выполненных РПЭ. Кроме того, все 7 оперированных нами пациентов изначально относились к группе высокого и очень высокого риска (pT2c-3bN0-1), что требовало изначально выполнения расширенной ТЛАЭ. По нашему мнению, определение взаимосвязи объема лимфодиссекции при РПЭ и частоты развития рецидивов в ЛУ зоны диссекции и выше ее важно для понимания роли и определения уровня ЛАЭ как в первичном, так и в спасительном варианте.

Внедрение в последние годы новых технологий привело к новым возможностям в выявлении очагов рецидива и метастазов РПЖ и открыло перспективы в выявлении таких пациентов, которых в современной онкологии расценивают как имеющих не только биохимические проявления РПЖ, но и клинические данные за наличие очагового процесса. Так, если КТ и МРТ обладают ограниченным потенциалом в выявлении ранних рецидивов в регионарных ЛУ, то

внедрение новых методов функциональной диагностики способствует выявлению рецидивов в ранее не определявшихся изменёнными зонах. В последнее время несколько исследовательских групп показали эффективность ПЭТ/КТ в выявлении микрометастазов в регионарных лимфоузлах у пациентов с БХР и рецидивом в ЛУ после РПЭ [25,27,33]. Наиболее распространёнными трейсерами для этого являются 11С-холин и 18F-флуорэтилхолин, которые, несмотря на их ограничения [21], обладают достаточной чувствительностью и специфичностью в выявлении мелких (>5мм) метастазов в ЛУ после РПЭ. Недавний метаанализ M.H. Umbehrr et al. показал чувствительность 85% и специфичность 88% при использовании ПЭТ/КТ с этими препаратами у пациентов в целом [31]. Ещё более новые методы диагностики — МРТ с использованием усиления лимфотропными наночастицами [5] и ПЭТ/КТ с трейсером 68Ga-PSMA (меченый гадолинием-68 простаспецифический мембранозный антиген) показали большие перспективы, однако на настоящий момент обладают недостаточным уровнем доказательности (EAU Guideline 2015).

В недавнем прошлом большинство ПЭТ-сканов выполнялось с помощью флуордезоксиглюкозы (FDG), но очаги рака простаты содержат ограниченное количество глюкозы, поэтому позднее для выявления рецидивов стали использоваться более эффективные агенты. Из-за этого, а также из-за короткого периода полураспада (около 20 минут) и возможности применения только в учреждениях с наличием циклотрона, FDG- и 11С-составляющие (такие как 11С-ацетат и 11С-холин) постепенно уступают место более перспективным агентам на основе PSMA; в Европе предпочтение отдаётся Ga68-меченым препаратам, в США — F18-PSMA, которые имеют высокую диагностическую ценность в выявлении метастатических очагов менее 5мм [6].

Тем не менее, более современные методы исследования на сегодняшний день не везде доступны и имеют большую стоимость. Поэтому, в нашей работе пациентам с БХР для выявления изолированного поражения тазовых и абдоминальных ЛУ и отбора пациентов для хирургического лечения мы использовали не самый современный на сегодняшний день метод – ПЭТ/КТ с 11С-холином. Несмотря на то, что это явилось существенным ограничением нашего исследования, мы оценили точность метода, сравнив у каждого пациента в отдельности стороны и зоны поражения ЛУ, определяемые клинически и морфологически. Полное совпадение данных до операции и по результатам ее выполнения отмечено всего у одного больного. По полученным нами данным, метод не позволяет достаточно эффективно оценить локализацию и

сторону поражения. Таким образом, при выявлении показаний для СЛАЭ с помощью 11С-ПЭТ/КТ, операцию необходимо выполнять с обеих сторон и в максимально расширенном варианте, то есть удалении остаточной ткани из зон, ранее подвергнутых вмешательству, и краниальнее – в суперрасширенном варианте. Кроме того, в этом аспекте важную роль играет тщательность изначально выполненной расширенной ТЛАЭ. В нашей работе из 17 клинически определявшихся очагов 10 локализовались в области внутренних подвздошных сосудов, то есть в зоне, удаление лимфатической ткани из которой потенциально должно входить в объем первичной операции.

Новые данные о генетической характеристике метастатического РПЖ (мРПЖ) предоставили научное обоснование циторедукции. Так, Hong MKH et al. показали ряд важных генетических изменений, происходящих при распространении заболевания. Одной из ключевых находок авторов было то, что первичная опухоль простаты способна быть источником метастазов в различные зоны в разделённые по времени интервалы. У пациентов с множественными метастатическими очагами некоторые метастатические очаги могут иметь потенциал самостоятельного распространения в новые ниши [14]. Эти данные могут указывать на то, что, несмотря на распространённость заболевания, хирургическое удаление первичного очага может иметь влияние на течение процесса ограничением его метастатического потенциала. Тот же самый эффект может оказывать таргетное лечение олигометастазов. Ограничением опухолевой нагрузки циторедуктивная простатэктомия может отсрочить или устранить необходимость системной терапии и её побочные эффекты.

Циторедуктивная хирургия в отношении злокачественных процессов многих локализаций (таких как толстая кишка, молочная железа, почка) ассоциировано с достоверным увеличением выживаемости и улучшением ответа на системную терапию [11]. Основываясь на современных представлениях о биологии метастазов при РПЖ, может иметь место определённое преимущество разная степень циторедукции при олигометастатическом процессе при РПЖ. Больше того, как квинтэссенцию сдвига взглядов на лечение рака простаты можно привести то, что сегодня активно обсуждается роль СЛАЭ при рецидиве в лимфоузлах таза/живота как вмешательства, обеспечивающего полный длительный локальный контроль заболевания [23].

В настоящее время имеется несколько исследований, характеризующих эффективность различных видов локального воздействия на тазовые лимфоузлы при рецидиве в них. Ещё несколько работ по оценке спасительной терапии

проходят в настоящий момент. В одной из таких продолжающихся работ, являющейся II фазой мультицентрового исследования, планируется оценить эффективность и безопасность комбинации спасительной лучевой терапии и ГТ при олигометастатическом (1-5 очагов) поражении в тазовых ЛУ [30].

Основываясь на результатах новых методов диагностики и описанных выше биологических теорий развития опухолевого процесса, “спасительная” ЛАЭ может рассматриваться как возможная опция в лечении таких больных [2]. В другой работе H.J. Meijer et al. показали эффективность селективной высокодозной ЛТ под контролем магнитно-резонансной лимфосцинтиграфии в облучении тазовых ЛУ [17]. В нашей работе показан контроль над заболеванием у 85,7% больных в виде снижения ПСА; средняя длительность ремиссии составила 7 месяцев.

Используемая сегодня классификация стратифицирует пациентов по вовлечению регионарных ЛУ только на две группы — N0 и N1, тогда как имеется достаточно данных утверждать, что менее массивный (2 и менее поражённых ЛУ) процесс протекает более благоприятно [3,28].

Выполнение оперативного вмешательства в зоне, где оно ранее выполнялось в хирургии априори считается более сложным. Нарушение анатомии зоны, спайки, рубцы, которые в онкологии могут оказаться и следствием распространённости опухоли, препятствуют выполнению цели в поставленном объеме и могут приводить к большей частоте осложнений. Это относится и к лимфодиссекции, выполняемой после ранее перенесённой ТЛАЭ. Так, в анализе A. Winter et al. при выполнении спасительной лимфодиссекции 11 больным после РПЭ с ТЛАЭ в одном случае отметили невозможность удаления лимфоузлов с подозреваемым по ПЭТ/КТ метастатическим поражением вследствие плотного сращения с сосудистыми структурами; ещё у одного пациента в раннем послеоперационном периоде потребовалось выполнение стентирования мочеочника после его интраоперационного повреждения (осложнение категории IIIb по классификации Clavien-Dindo) [32]. Стоит отметить, что по мере выполнения СЛАЭ скорость операции не увеличивалась, однако отмечено повышение уровня диссекции – до нижней брыжечной артерии (последние 2 операции).

В исследованиях, посвящённых в целом спасительной хирургии при прогрессировании после РПЭ, отмечается более благоприятное течение онкологического процесса при поражении только тазовых ЛУ и сумме Глисона менее 8 [20]. По нашим данным, виду небольшого количества оперированных пациентов, сложно

сделать выводы о клинических и морфологических предикторах отсутствия ответа и прогрессирования после СЛАЭ, однако в 3 из 4 случаев отсутствия значимого снижения ПСА после хирургического лечения (прогрессирование или стабилизация) морфологически в удаленных ЛУ отмечалось экстранодальное распространение опухоли и/или снижение степени дифференцировки опухоли.

Выводы

1. В свете новых данных о роли хирургии в лечении РПЖ и значении эрадикации метастатических очагов, необходимы новые данные о роли ЛАЭ при первичном лечении и развитии олигометастазов среди тех пациентов, которые изначально исключались из кандидатов на выполнение радикального лечения.

2. СЛАЭ как повторное вмешательство в области, уже подвергнутой операции, потенциально является сложной процедурой. В центрах, обладающих опытом минимально инвазивных вмешательств, её выполнение лапароскопически не ведёт к повышению частоты осложнений и, при сравнении с данными литературы, обладает не меньшей эффективностью при оценке объёма лимфодиссекции.

3. При выполнении спасительной лимфодиссекции после расширенной тазовой лимфаденэктомии эта операция имеет преимущество у некоторых пациентов с изолированным поражением ЛУ, которое заключается в длительной ремиссии, увеличении продолжительности времени до назначения следующей линии лечения.

4. Имеющиеся на сегодняшний день методы диагностики не позволяют определить точную локализацию рецидива, поэтому объём вмешательства должен сводиться к максимально крааниальному двухстороннему удалению лимфоузлов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Б.Я., Нюшко К.М., Воробьев Н.В. и др. Частота и локализация метастазов в лимфатических узлах при выполнении радикальной простатэктомии и расширенной тазовой лимфаденэктомии у больных раком предстательной железы // Онкоурология. – 2012. — № 1. – С. 77-81.
2. Abdollah F, Briganti A, Montorsi F. et al. Contemporary role of salvage lymphadenectomy in patients with recurrence following radical prostatectomy // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 67 (5). – P. 839-849.
3. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N. et al. Impact of Adjuvant Radiotherapy on Survival of Patients With Node-Positive Prostate Cancer // *J Clin Oncol.* – 2014. – Vol. 32 (35). – P. 3939-3947.
4. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R. et al. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for

- prostate cancer? // *J Urol.* – 2002. – Vol. 168 (2). – P. 514-518.
5. Birkhuser FD, Studer UE, Froehlich JM. Et al. Combined ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normalized pelvic LNs of patients with bladder and prostate cancer // *Eur Urol.* – 2013. – Vol. 64. – p. 953-960.
6. Choyke ML. Advanced imaging for recurrent prostate cancer: is future now? // *Urology Times.* – 2015. – Vol. 11. – P. 4.
7. Curcio L, Cunha AC, Renteria J, Presto D. Laparoscopic resection of tumor recurrence after radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma // *Int Braz J Urol.* – 2014. – Vol. 40 (3). – P. 431.
8. Dell'Oglio P, Karnes RJ, Joniau S. et al. Very long-term survival patterns of young patients treated with radical prostatectomy for high-risk prostate cancer // *Urol Oncol.* – 2016. – in press.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey // *Ann Surg* 2005. – Vol. 240. – P. 205-213.
10. Engel J, Bastian PJ, Baur H. et al. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node positive patients // *Eur Urol.* – 2010. – Vol. 57. – P. 754-761.
11. Faiena I, Singer E, Pumill C, Kim I. Cytoreductive prostatectomy: evidence of support a new surgical paradigm (Review) // *Int J Oncol.* – 2014. – Vol. 45. – P. 2193-2198.
12. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A. et al. Impact of the Site of Metastases on Survival in Patients with Metastatic Prostate Cancer // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 68 (2). – P. 325-334.
13. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis // *J Urol.* – 2002. – Vol. 167 (4). – P. 1681-1686.
14. Hong MKH, Macintyre G, Wedge DC. et al. Tracking the origins and drivers of subclonal metastatic expansion in prostate cancer // *Nat Commun.* – 2015. – Vol. 6. – P. 1-12.
15. Kim DS, Jeon SH, Chang SG, Lee SH. Comparison of biochemical recurrence in prostate cancer patients treated with radical prostatectomy or radiotherapy // *Korean J Urol.* – 2015. – 56. – Vol.10. – P. 703-709.
16. Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N. et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study // *Eur Urol.* – 2008. – Vol. 53. – P. 118-125.
17. Meijer HJ, Debats OA, Kunze-Busch M. et al. Magnetic resonance lymphography-guided selective high-dose lymph node irradiation in prostate cancer // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. – Vol. 82. – P. 175-183.
18. Mohler JL. The 2010 NCCN clinical practice guidelines in oncology on prostate cancer // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2010. – Vol. 8. – P. 145.
19. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR. et al. Prostate Cancer, Version 1.2016 // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 19-30.
20. Nini A, Gandaglia G, Fossati N. et al. Patterns of Clinical Recurrence of Node-positive Prostate Cancer and Impact on Long-term Survival // *Eur Urol.* – 2015. – Vol. 68 (5). – P. 777-784.

21. Osmonov DK, Heimann D, Jan en I. et al. Sensitivity and specificity of PET/CT regarding the detection of lymph node metastases in prostate cancer recurrence // Springerplus. – 2014. – Vol. 3. – P. 340.
22. Pond GR, Sonpavde G, de Wit R. et al. The prognostic importance of metastatic site in men with metastatic castration-resistant prostate cancer // Eur Urol. – 2014. – Vol. 65 (1). – P. 3-6.
23. Reeves F, Costello A. Is there a place for cytoreduction in metastatic prostate cancer? // BJU Int. — in press.
24. Renehan AG. Techniques and Outcome of Surgery for Locally Advanced and Local Recurrent Rectal Cancer // Clin Oncol (R Coll Radiol). – 2016. – Vol. 28 (2). – P. 103-115.
25. Rigatti P, Suardi N, Briganti A. et al. Pelvic/ retroperitoneal salvage LN 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. – Vol. 60. – P. 935–943.
26. Santeufemia DA, Lumachi F, Basso SM. et al. Cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as salvage treatment for a late wound recurrence of endometrial cancer // Anticancer Res. – 2013. – Vol. 33 (3). — P. 1041-1044.
27. Scattoni V, Picchio M, Suardi N. et al. Detection of LN 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. – Vol. 52. – P. 423–429.
28. Schumacher MC, Burkhard FC, Thalmann GN. et al. Good outcome for patients with few lymph node metastases after radical retropubic prostatectomy // Eur Urol. – 2008. – Vol. 54 (2). – P. 344-352.
29. Sugarbaker PH. Improving oncologic outcomes for colorectal cancer at high risk for local-regional recurrence with novel surgical techniques // Expert Rev Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 7. – P. 1-9.
30. Supiot S, Rio E, Pecteau V. et al. OLIGOPELVIS — GETUG P07: a multicentre phase II trial of combined salvage radiotherapy and hormone therapy in oligometastatic pelvic node relapses of prostate cancer // BMC Cancer. – 2015. – Vol. 15. – P. 646.
31. Umbehrr MH, Mntener M, Hany T. et al. The role of 11C-choline and 18 F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis // Eur Urol. – 2013. – Vol. 64. – P. 106–117.
32. Winter A, Henke R-P, Wawrochek F. Targeted salvage lymphadenectomy in patients with radical prostatectomy with biochemical recurrence: complete biochemical response without adjuvant therapy in patients with low volume with lymph node recurrence over a long-term follow-up // BMC Urology. – 2015. – Vol. 15. – P. 10.
33. Winter A, Uphoff J, Henke RP, Wawroschek F. First results of [11C]choline PET/CT-guided secondary LN surgery in patients with PSA failure and single LN recurrence after radical retropubic prostatectomy // Urol Int. – 2010. – Vol. 84. – P. 418–423.

Поступила в редакцию 25.12. 2015 г.

A.K.Nosov, S.A.Reva, S.B.Petrov

The role of laparoscopic salvage lymphadenectomy in patients after initial extended lymphadenectomy for prostate cancer

N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

This work presents results of the analysis of safety and efficacy of laparoscopic superextended lymphadenectomy, which was performed in patients with clinical progression (the presence of lesions in the lymph nodes of the pelvis and beyond) after undergoing prostatectomy. A feature of the work is that these patients initially extended lymphadenectomy was performed. Clinical detection of foci was carried out by 11C-PET/CT. Laparoscopic salvage lymphadenectomy appears to be the safe method of performing surgery. When monitoring patients there was evaluated the effectiveness of the operation — the percentage of patients with marked regression and stabilization of markers (PSA), duration of remission. The analysis of the data attempted to determine the predictors of non-response patients after salvage lymphadenectomy.

Key words: prostate cancer, pelvic lymph node dissection, biochemical recurrence, clinical progression, laparoscopy