

# Сальважна радикальна простатектомія після дистанційної променевої радіаційної терапії: системний огляд сучасних підходів

С.В. Головка<sup>1</sup>, О.Ф. Савицький<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клініка урології Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» МО України, м. Київ

<sup>2</sup>Українська військово-медична академія МО України, м. Київ

Радикальна зовнішня променева радіаційна терапія (ЗПРТ) є стандартом лікування хворих на рак передміхурової залози (РПЗ). Незважаючи на це, частота інтрапроста-тичних рецидивів після первинної ЗПРТ все ще є значною, досі немає консенсусу щодо найбільш оптимального лікування даних пацієнтів після неефективної ЗПРТ. Для таких пацієнтів може бути показано проведення локальної сальважної терапії, а саме – радикальної простатектомії, кріотерапії або брахітерапії.

**Мета дослідження:** аналіз можливих критеріїв щодо ретельної селекції відповідних пацієнтів, оцінювання онкологічних результатів та ускладнень кожного методу.

**Матеріали та методи.** Огляд літератури був виконаний з метою ідентифікації досліджень щодо локальної сальважної терапії у пацієнтів, у яких виявляли неефективність первинної ЗПРТ при локалізованому РПЗ.

**Результати.** Більшість досліджень продемонстрували, що локальна сальважна терапія після ЗПРТ може забезпечити тривалий локальний контроль у коректно відібраних пацієнтів, хоча наявна дія токсичності лікування.

**Заключення.** Результати дослідження свідчать, що для локалізованого раку передміхурової залози після проведення зовнішньої променевої радіотерапії вибір моделі локального лікування слід застосовувати на підставі індивідуального підходу до кожного пацієнта. Триває подальший пошук, що саме забезпечує найкращі онкологічні та коморбідні результати, зокрема шляхом покращення критеріїв селекції та інтегрального визначення біохімічних порушень для всіх сальважних методів.

**Ключові слова:** дистанційна променева радіаційна терапія, рецидив раку передміхурової залози, радіаційна терапія, сальважна простатектомія.

Частота біохімічного рецидиву (БХР) після проведення первинної зовнішньої променевої радіаційної терапії (ЗПРТ) з приводу раку передміхурової залози (РПЗ), за даними різних авторів, досягає 63%, з яких у 20–30% випадків – це локальний рецидив. Таким пацієнтам доцільно проводити локальну сальважну терапію [1, 2]. Проте тільки незначному відсотку випадків (0,9–2,0%) виконують сальважну радикальну простатектомію (СРП), у той самий час, як більшості хворим застосовують кастраційну терапію (незалежно від того, є цей рецидив локальним або метастатичним) [1, 3].

Ретельна селекція пацієнтів є важливою для вибору рішення щодо коректного виду лікування кожного хворого, включаючи наявність локального рецидиву після неефективної ЗПРТ. СРП після проведення неефективної первинної ЗПРТ, призначають в якості адекватного оперативного втручання протягом останнього десятиріччя. Зростаючий хірургічний досвід зумовив до зменшення частоти хірургічних ускладнень. Відомо, що СРП має перевагу перед

іншими сальважними методами лікування, такими, як кріотерапія, HIFU або брахітерапія [4].

**Мета дослідження:** отримання систематичного доказового аналізу сучасних літературних даних щодо СРП у пацієнтів після неефективної ЗПРТ з приводу РПЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний огляд літератури був виконаний в липні 2014 року за даними PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>). Ідентифікацію та селекцію досліджень проводили відповідно до Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis criteria ([www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)), використовуючи досліджувані термін «сальважна радикальна простатектомія». У даному аналізі розглядали виключно ті дослідження, що вивчали результати СРП після неефективної ЗПРТ. Рівень доказів відповідав вимогам Oxford Center for Evidence-Based Medicine ([www.cebm.net](http://www.cebm.net)). Був проведений аналіз даних, що були пов'язані з наступною темою (визначення БХР та ідентифікація локального рецидиву).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі дослідження з СРП вважають основними критеріями щодо БХР, три або більше послідовних підвищення простат-специфічного антигену (ПСА) після надиру, що виявляли принаймні через 6 міс після визначення надиру (попереднє ASTRO визначення). Більш сучасні роботи адаптували Phoenix-визначення, а саме «надир+2 визначення» (більш сучасне ASTRO-визначення) [5]. Останній критерій був запропонований з метою виключення пацієнтів з флюктууючим ПСА (приблизно 25% від усіх ЗПРТ-лікованих пацієнтів), що може попередити гіперлікування [6]. Проте два фактори можуть потенційно протидіяти діагностиці рецидиву у випадках, коли застосовують «модернізоване» оцінювання: відсутність ідеального (або, принаймні, бажаного) значення ПСА-надиру, або необхідності досягати рівня «надир+2 мг/мл» для можливості вважати підвищення ПСА як БХР.

Відповідно до даних Zelefski та співавторів [7], ідеальний надир повинен бути менше 0,5 нг/мл, у той самий час, як у пацієнтів під час розвитку метастатичної прогресії виявляється більш високий рівень надиру (у середньому – 2,2) у порівнянні з даними надиру при ізольованому локальному рецидиві (середні значення – 1,1). Рівень надиру після замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) значно корелює з часом після проведення опромінювання. Таким чином, він не розглядається окремо, але аналізується тільки залежно від часу після ЗПТ. Тобто відповідний аналіз необхідно провести для виключення персистентного локального рецидиву або системних метастазів у пацієнтів з рівнем надиру понад 1,5 нг/мл через 2 роки після променевого лікування, навіть без наявності збільшення рівня ПСА на +2 пункти у порівнянні з надиром.

## ЛЕКЦІЇ І ОБЗОРИ

### Онкологічні результати та частота ускладнень в серії СРП, про які повідомляється в літературі

Автор	Рік	Кількість, n	Тривалість, міс	ЛРП, %	БХР, %	КСВ, %	ПХК*, %	ЗЛВ, %	Крово-втрата, л	Пошкодження прямої кишки, %	Стриктур, %	Нетримання сечі, %
Neerhut [49]	1988	16	20	25	88				0.9	19	25	25
Link [48]	1991	14	18	30.8	57		43		1	0	9	55
Zincke [50]	1992	32	44		82				1.219	6	19	27
Ahlering [51]	1992	11	53.5		71	71				0	0	64
Stein [32]	1992	13		38.5					1.1	7.7	15	64
Pontes [33]	1993	35	12-120	30	28	79	70	12		9	11	46
Brenner [52]	1995	10	30	30	30		40					
Rogers [43]	1995	40	39.3	22	47	95	37	5	0.91	15	28	58
Lerner [34]	1995	79	50	39	53	72				6	12	39
Gheiler [31]	1998	30	36.1	39.5	47	87	13	16	1.1	3.3	16.7	50
Garzotto [53]	1998	29	63.6	28	69		31		1.16	6.9	22	67
Cheng [47]	1998	86	70			64		16				
Amling [38]	1999	108		39	43	70	36	18		6	21	51
Stephenson [8]	2004	100	60	50	66		10	7	1	1	30	32
Bianco [37]	2005	100	60	35	55	73	21	9				
Ward [35]	2005	138	84	39		77				10	22	44
Heidenreich [38]	2006	25	12.5		93	100	8	8				
Darras [54]	2006	11	83	81	55	91	0	0				
Sanderson [44]	2006	51		25	47		36	28				30
Boris [55]	2009	11	20		73		27	18	0.113	9	9	20
Seabra [39]	2009	42	18	74	79	100		0	0.3	4.8	50	72
Leonardo [40]	2009	32	35	53	75		34	0	0.55	0	12	79
Paparel [41]	2009	146	45	44	54		16	13				
Eandi [42]	2010	18	18	50	67		28	5.5	0.15	17	17	67
Heidenreich [45]	2010	55	23	73	87		11	20	0.36	2	11	19
Chade [19]	2011	404	55	55	37	83	25	16				
Zugor [46]	2014	13			46		0		0.13	0	0	46

Примітка: \* – ЛРП – локалізований РПЗ; БХР – біохімічний рецидив; КСВ – канцер-специфічна виживаність; ПХК-позитивний хірургічний край; ЗЛВ-здіяння лімфовузлів.

ром. У протилежність цьому, підвищення рівня ПСА на +2 і вище, ніж надир, може потенційно відтермінувати діагностику прогресування онкологічного процесу. Це призводить до негативних результатів у більшості пацієнтів з розвитком локального рецидиву або персистенцією хвороби та можливістю подальшого метастазування РПЗ. За даними Stephenson та співавторів [8], подібне несвоєчасне визначення неефективності ЗПТ може затримати діагностику прогресування хвороби до 5 років, таким чином зменшуючи вірогідність застосування необхідного локального сальважного втручання.

Отже, БХР після первинної ЗПТ потребує більш прецизійного визначення з метою покращення балансу між потенційною можливістю несвоєчасної діагностики неефективності променевої терапії та ризиком гіперлікування. Додаткові критерії, такі, як час подвоєння ПСА [7, 9] та деякі деривати ПСА, що збільшуються після ПТ [10], можуть бути корисними для характеристики та розуміння феномену неефективності ЗПТ.

Прогнозування перебігу захворювання є більш складним у пацієнтів високого ризику, що отримували мультимодальне лікування (ЗПТ у поєднанні з антидеприваційною терапією – АДТ) [11]. У даних пацієнтів легше вдається досягти досить низького рівня надиру (приблизно до 0, найвірогідніше, внаслідок застосування АДТ), хоча вони могли мати високий ризик метастазування.

Під час мультимодального лікування можуть розвиватися три прогностичні варіанти:

1. Через 9–12 міс після ЗПТ АДТ припиняється, та при низькій кінетиці ПСА знов з'являється БХР. Такі пацієнти мають більш високу можливість виникнення виключно локального рецидиву або персистенції хвороби [12]. Таким чином, очікування, коли підвищення ПСА досягне 2 мг/мл, може бути дійсно шкідливим (буде затримувати час) для проведення будь-якої сальважної терапії.

2. Після припинення АДТ виникає БХР на фоні високого рівня ПСА. Це свідчить про наявність прогресії метастатичного процесу на субклінічній (все ще мікрометастатичної) стадії хвороби.

3. ПСА-підвищення зустрічається протягом проведення АДТ, що свідчить про зсув у напрямку до андрогенрезистентної форми пухлини та пов'язане з негативним прогнозом [13].

При виявленні локального рецидиву необхідні відповідні критерії для пошуку потенційних кандидатів для проведення локальної сальважної терапії, у яких наявність локального (у порівнянні з системним) рецидиву є більш вірогідним.

ПСА-кінетика може бути корисною для розпізнавання локального рецидиву або персистенції хвороби. Короткий час подвоєння ПСА (<3 міс) свідчить про швидко прогресуючу пухлину з високим ризиком клінічної прогресії в метастатичну хворобу [11]. Більш довгий час подвоєння ПСА (>6–10 міс) пов'язаний з більшою вірогідністю розвитку локального рецидиву [14].

Локальний рецидив може бути ідеально підтверджений методом біопсії, незважаючи на повідомлення про хібно-позитивні

(до 60%) та хибно-негативні (до 20%) результати [15]. У серіях Vance та співавторів [16] двохрічна постпроменева біопсія ПЗ була атиповою або позитивною у 26% випадків. Це позитивно корелювало з рівнем ПСА, демонструючи, що постпроменева біопсія ПЗ може бути корисною у разі визначення пацієнтів, які підходять для проведення агресивної сальважної терапії.

У протилежність до наведених вище даних, Kaplan та співавтори [17] показали в серіях пацієнтів, які перенесли радикальну цистпростатектомію у середньому через 60 міс після ЗПТ, що гістопатологічне підтвердження РПЗ було лише у 50% пацієнтів за відсутності БХР на момент виконання оперативного втручання. Хоча біологічне значення наявності активних простатичних ракових клітин у наведеній селекційній групі залишається до кінця не визначеним, заключення деяких досліджень обмежують значення ПСА як моніторингу активності РПЗ після закінчення ПТ.

В інших серіях підвищення індексу Глісона було виявлено у 18–25% випадків [18, 19]. Сучасні патологоанатомічні керівництва не підтверджують доцільність використання індексу Глісона у зразках, що отримані у попередньо лікованих пацієнтів (АДТ або ПТ), оскільки гістопатологічні зміни під впливом наведених методик можуть бути зумовлені, найвірогідніше, більше зразками із залозами, що ростуть гронами. Маркери клітинної проліферації (Ki-67) можуть забезпечити більш об'єктивну та надійну оцінку пострадіаційних біопсій ПЗ [15, 20].

Сучасні діагностичні методики дозволяють виключити метастатичну прогресію та часто спонукають до проведення контрольної біопсії. Нові обладдйливі дані отримують за допомогою динамічної МРТ з контрастним підсиленням [21] та дифузним МРТ-зображенням [22–24]. Більш того, у пацієнтів з рівнем ПСА >2,5 нг/мл, 11С-холін ПЕТ, як повідомляється, спостерігають чутливість до 89% та позитивну предиктивну цінність до 79% [25, 26]. Водночас чутливість та специфічність 18-F-холін-ПЕТ у виявленні кісткових метастазів РПЗ, як було повідомлено, становила від 79% до 97% відповідно [27, 28]. Проте все ще не існує консенсусу щодо

панелі візуалізуючих методик, що повинні бути виконані з метою диференціювання локального рецидиву від метастатичного прогресування.

Двадцять сім моноцентрових та багатоцентрових ретроспективних досліджень (рівень доказів 4) повідомили щодо застосування СРП у лікуванні радіорезистентного РПЗ (таблиця). У двох дослідженнях результати СРП були порівняні з іншими методами сальважної терапії (кріотерапія та брахітерапія).

Ретельне оцінювання прогностичних факторів СРП є найважливішим для правильного відбору пацієнтів. Багато ретроспективних досліджень та два високоякісних огляди літератури [29, 30] систематизували основні прогностичні фактори на підставі проведення ретроспективного уніваріантного та мультіваріантного аналізу. Як свідчать Chade та співавтори [30], найважливішим прогностичним фактором є рівень ПСА перед СРП, який, як було показано, є предиктором виживаності без прогресування, а також канцер-специфічної та загальної виживаності. Далі необхідно оцінити показники пресальважного індексу Глісона після виконання контрольної біопсії ПЗ (хоча отримані дані повинні бути оцінені дуже уважно, оскільки існують об'єктивні труднощі в коректності аналізу постпроменевих тонкогілкових зразків ПЗ, про що було повідомлено раніше). Інші прогностичні фактори, такі, як пре-ПТ клінічна стадія, відсоток позитивних стовпчиків при біопсії та час подвоєння ПСА >12 міс також мають прогностичне значення клінічних виходів СРП, як було зазначено в декількох дослідженнях.

## ВИСНОВКИ

Вивчені результати свідчать, що для локалізованого раку передміхурової залози після проведення зовнішньої променевої радіаційної терапії вибір моделі локального лікування повинен базуватися на підставі індивідуального підходу до кожного пацієнта. Триває подальший пошук, що саме забезпечує найкращі онкологічні та коморбідні результати, зокрема шляхом покращення критеріїв селекції та інтегрального визначення біохімічних порушень для всіх сальважних методів.

## Сальважная радикальная простатэктомия после дистанционной лучевой радиационной терапии: системный обзор современных подходов

*С.В. Головкин, А.Ф. Савицкий*

Радикальная внешняя лучевая радиационная терапия (ВЛРТ) является стандартом лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). Несмотря на это, частота интрапростатических рецидивов после первичной ВЛРТ все еще значительна, до сих пор нет консенсуса относительно наиболее оптимального лечения данных пациентов после неэффективной ВЛРТ. Для таких пациентов может быть показано проведение локальной сальважной терапии, а именно – радикальной простатэктомии, криотерапии или брахитерапии.

**Цель исследования:** анализ возможных критериев тщательной селекции соответствующих пациентов, оценивание онкологических результатов и осложнений каждого метода.

**Материалы и методы.** Обзор литературы был выполнен с целью идентификации исследований по локальной сальважной терапии у пациентов, у которых была выявлена неэффективность первичной ВЛРТ при локализованном РПЖ.

**Результаты.** Большинство исследований свидетельствуют, что локальная сальважная терапия после ВЛРТ может обеспечить длительный локальный контроль у корректно отобранных пациентов, хотя присутствует токсичность лечения.

**Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют, что для локализованного рака предстательной железы после проведения внешней лучевой радиотерапии выбор модели локального лечения следует применять на основании индивидуального подхода к каждому пациенту. Продолжается дальнейший поиск, что именно обеспечивает лучшие онкологические и коморбидные результаты, в частности путем улучшения критериев селекции и интегрального определения биохимических нарушений для всех сальважных методов.

**Ключевые слова:** дистанционная лучевая радиационная терапия, рецидив рака предстательной железы, радиационная терапия, сальважная простатэктомия.

## Salvage radical prostatectomy after distance radiation therapy: a systematic review of modern approaches

*S.V. Golovko, A.F. Savitsky*

Radical external radiation therapy (RERT) is the standard for the treatment of prostate cancer patients (PCa). Despite this, the incidence of intraprostatic recurrence after primary RERT is still significant, there is still no consensus on the best treatment for these patients after ineffective RERT. For such patients, local salvage therapy may be indicated, namely, radical prostatectomy, cryotherapy, or brachytherapy.

**The objective:** analysis of possible criteria for careful selection of relevant patients, assessment of cancer outcomes and complications of each method.

**Patients and methods.** A review of the literature was carried out to identify studies on local salvage therapy in patients who had an ineffectiveness of primary RERT in localized PCa.

**Results.** Most studies suggest that local salvage therapy after RERT can provide long-term local control in correctly selected patients, although there is toxicity of treatment.

**Conclusion.** The results of the study suggest that for localized prostate cancer after external radiation radiotherapy, the choice of the local treatment model should be applied on the basis of an individual approach to each patient. Further research is continuing that it provides the best oncological and comorbid results, in particular by improving the selection criteria and the integral determination of biochemical disorders for all salvage methods.

**Key words:** remote radiation therapy, relapse of prostate cancer, radiation therapy, salvage prostatectomy.

**Головко Сергей Викторович** – Клиника урологии Национального военно-медицинского клинического центра «Главный военный клинический госпиталь» МО Украины, 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 18

**Савицкий Александр Федорович** – Украинская военно-медицинская академия МО Украины, 01133, г. Киев, ул. Госпитальная, 18; тел.: (067) 633-80-03. E-mail: sgolovko62@mail.ru

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Agarwal PK, Sadetsky N, Konety BR, Resnick MI, Carrol PR: Treatment failure after primary and salvage therapy for prostate cancer: likelihood, patterns of care, and outcomes. *Cancer* 2008; 112: 307–314.
2. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dobojs JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Billiet I, Torecilla JL, Pfeffer R, Cutajar CL, Van der Kwast T, Collette L.: External radiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC: randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11: 1066–1073.
3. Grossfeld GD, Li YP, Lubbeck DP, Broering JM, Mehta SS, Carroll PR: Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavour. *J Urol* 2002; 168: 530–535.
4. Parckh A, Gracham PL, Nguyen PL: Cancer control and complications of salvage local therapy after failure of radiotherapy for prostate cancer: a systematic review. *Semin Radiat Oncol* 2013; 23: 222–234.
5. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr, et al: Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965–974.
6. Sengoz M, Abacioglu U, Cetin I, Turkeri L: PSA bouncing after external beam radiation for prostate cancer with or without hormonal treatment. *Eur Urol* 2003; 43: 473–477.
7. Zelefsky MJ, Shi W, Yamada Y, Kollmeier MA, Cox B, Park J, Seashan WE: Postradiotherapy 2-year prostate-specific antigen nadir as a predictor of long-term prostate cancer mortality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1350–1356.
8. Stephenson AI, Scardino PT, Bianco FJ Jr, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA: Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004; 172: 2239–2243.
9. de Crevoisier R, Slimane K, Messai T, Wibault P, Eschwege F, Bossy A, Koscielny S, Bridier A, Massard C, Fizazi K: Early PSA decrease is an independent predictive factor of clinical failure and specific survival in patients with localized prostate cancer treated by radiotherapy with or without androgen deprivation therapy. *Ann Oncol* 2010; 21: 808–814.
10. Delouya G, Kaufman G, Sylvestre MP, Nguyen TV, Bahary JP, Taussky D, Despres P: The importance of an exponential prostate-specific antigen decline after external beam radiotherapy for intermediate risk prostate cancer. *Cancer Epidemiol* 2012; 36: e137–e141.
11. D'Amico AV, Chen MH, Reohl KA, Catalona WJ: Identifying patients at risk for significant versus clinically insignificant post-operated prostate-specific antigen failure. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4975–4979.
12. Akyol F, Ozyigit G, Selek U, Karabulut E: PSA bouncing after short term androgen deprivation and 3D-conformal radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma and the relationship with the kinetics of testosterone. *Eur Urol* 2005; 48: 40–45.
13. Pister LL, D'Amico AV: Prostate cancer: salvage local treatment, cours 104 IC. AUA Education and Research Inc. Annual Meeting, Atlanta, GA, 2006.
14. Kim-Sing C, Pickles T; Prostate Cohort Outcomes Initiative: Intervention after PSA failure: examination of intervention time and subsequent outcomes from a prospective patient database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60: 463–469.
15. Crook J, Malone S, Perry G, Bahadur Y, Robertson S, Abdolell M: Postradiotherapy prostate biopsies: what they really mean? Results for 498 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 355–367.
16. Vance W, Tucker SL, de Crevoisier R, Kuban DA, Cheung MR: The predictive value of 2-year posttreatment biopsy after prostate cancer radiotherapy for eventual biochemical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 67: 828–833.
17. Kaplan DJ, Crispin PL, Greenberg RE, Chen DYT, Viterbo R, Buyyounouski MK, Horwitz EM, Uzzo RG: Residual prostate cancer following radiotherapy: a study of radical cystoprostatectomy specimens. *Urology* 2008; 72: 654–658.
18. Leibovici D, Chiong E, Pisters LL, Guo CC, Ward JF, Andino L, Prokhorova IN, Troncoso P: Pathological characteristics of prostate cancer recurrence after radiation therapy: implication for focal salvage therapy. *J Urol* 2012; 188: 98–102.
19. Chade DC, Shariat SF, Cronin AM, Savage CJ, Karnes RJ, Blute ML, Briganti A, Montorsi F, van der Poppel H, Joniau S, Godoy G, Hurtado-Coll A, Gleave ME, Dall'Oglio M, Srougi M, Scardino PT, Eastham JA: Salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a multi-institutional collaboration. *Eur Urol* 2011; 60: 205–210.
20. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Mitchell C, Gustafson GS, Stromberg JS, Chen PY, Martinez A: Pathologic evidence of dose-response and dose-volume relationships for prostate cancer treated with combined external beam radiotherapy and high-dose-rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54: 107–118.
21. Rouviere O, Valette O, Grivolat S, Colin-Pangaud C, Bouvier R, Chapelon JY, Gelet A, Lyonnet D: Recurrent prostate cancer after external beam. Management of biochemical recurrence radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor-correlation with biopsy findings. *Urology* 2004; 63: 922–927.
22. Kim CK, Park BK, Lee HM: Prediction of locally recurrent prostate cancer after radiation therapy: incremental value of 3T diffusion-weighted MRI. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29: 391–397.
23. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC: Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and a bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *Eur Urol* 2012; 61: 326–340.
24. Petralia G, Alessi S, Alconchel A, Summers P, Musi G, Matei V, De Cobelli O, Renne G, Bellomi M: Anterior prostate tumors are difficult for diagnosis without MRI. *Ecancer medical science* 2012; 6: 252.
25. Picchio M, Messa S, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioshi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fasio F: Value of [11C] choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F] fluorode-oxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169: 1337–1340.
26. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Schiavina R, Brunocilla E, Mazzarotto R, Ntretta M, Lodi F, Martorana G, Fanti S: 11C Choline PET/CT detects the site of relapse in the majority of prostate cancer patients showing biochemical recurrence after EBRT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 878–886.
27. Rinnab L, Simon J, Hautmann RE, Cronauer MV, Hohl K, Buck AK, Reske SN, Mottagby FM: ([11C] choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *World J Urol* 2009; 27: 619–625.
28. Behesti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Hammer J, Loidl W, Pirich C, Fogelman I, Langsteiger W: The use of F-18 choline PET in the assessment of bone metastases in prostate cancer: correlation with morphological on CT. *Mol Imaging Biol* 2010;12: 98–107.
29. Hautmann RE: Salvage radical prostatectomy (in German). *Urologe A* 2006; 45: 1260–1265.
30. Chade DC, Eastham J, Graefen M, Hud JC, Karnes RJ, Klotz L, Montorsi F, van Poppel H, Scardino PT, Shariat SF: Cancer control and functional outcomes of salvage prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 61: 961–971.
31. Gheiler EL, Tefilli MV, Tiguert R, et al: Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radio-recurrent prostate cancer. *Urology* 1998; 51: 789–795.
32. Stein A, Smith RB, de Kernion JB: Salvage radical prostatectomy after failure of curative radiotherapy for adenocarcinoma of prostate. *Urology* 1992; 40: 197–200.
33. Pontes JE, Montie J, Klein E, Huben R: Salvage surgery for radiation failure in prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 976–980.
34. Lerner SE, Blute ML, Zincke H: Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer. *J Urol* 1995; 154: 1103–1109.
35. Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, Zincke H: Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: contemporary outcomes. *J Urol* 2005; 173: 1156–1160.
36. Amling CL, Lerner SF, Martin SK, Slezak JM, Blute ML, Zincke H: Deoxyribonucleic acid ploidy and serum prostate specific antigen predict outcomes following salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol* 1999; 161: 857-862; discussion 862–863.
37. Bianco FJ, Scardino PT, Stephenson AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Eastham JA: 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.
38. Heidenreich A, Ohlmann C, Ozgur E, Engelmann U: Functional and oncological outcome of salvage prostatectomy of locally recurrent prostate cancer following radiation therapy (in German). *Urologe A* 2006; 45: 474–481.
39. Scabra D, Farta E, Dauster B, Rodrigues G, Fava G: Critical analysis of salvage radical prostatectomy in the management of radioresistant prostate cancer. *Int Braz J Urol* 2009; 35: 43–48.
40. Leonardo C, Simone G, Papalia R, Franco G, Guaglianone S, Gallucci M: Salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *Int J Urol* 2009; 16: 584–586.
41. Paparel P, Cronin AM, Savage C, Scardino PT, Eastham JA: Oncologic outcome and patterns of recurrence after salvage radical prostatectomy. *Eur Urol* 2009; 55: 404–411.
42. Eandy JA, Link BA, Nelson RA, et al: Robotic-assisted laparoscopic salvage prostatectomy for radiation resistant prostate cancer. *J Urol* 2010; 183: 133–137.
43. Rogers E, Ohoi M, Kassabian VS, Wheeler TM, Scardino PT: Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum prostate specific antigen levels. *J Urol* 1995; 153: 104–110.
44. Sanderson KM, Penson DF, Cat J, et al: Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 2025–2031; discussion 2031–2032.
45. Heidenreich A, Richters S, Thuer D, Phister D: Prognostic parameters, complications, and oncologic and functional outcome of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after 21st-century radiotherapy. *Eur Urol* 2010; 57: 437–445.
46. Zugor V, Labanaris AP, Porres D, Heidenreich A, Witt JH: Robot-assisted radical prostatectomy for the treatment of radiation-resistant prostate cancer: surgical, oncological and short-term functional outcomes. *Urol Int* 2014; 92: 20–26.
47. Cheng L, Sebo TJ, Slezak J, et al: Predictors of survival for prostate carcinoma patients treated with salvage radical prostatectomy after radiation therapy. *Cancer* 1998; 83: 2164–2171.
48. Link P, Freiha FS: Radical prostatectomy after definitive radiation therapy for prostate cancer. *Urology* 1991; 37: 189–192.
49. Neerhut GJ, Wheeler T, Cantini M, Scardino PT: Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1988; 140: 544–549.
50. Zincke H: Radical prostatectomy and exenterative procedures for local failure after radiotherapy with curative intent: comparison of outcomes. *J Urol* 1992; 147: 894–899.
51. Ahlering TE, Lieskovsky G, Skinner DG: Salvage surgery plus androgen deprivation for radioresistant prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 1992; 147: 900–902.
52. Brenner PC, Russo P, Wood DP, Morse MJ, Donat SM, Fair WR: Salvage radical prostatectomy in the management of locally recurrent prostate cancer after 125 implantation. *Br J Urol* 1995; 75: 44–47.
53. Garzotto M, Wajzman Z: Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: results at 5-year followup. *J Urol* 1998; 159: 950–954; discussion 954–955.
54. Darras J, Joniau S, Van Poppel H: Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer: indications and results. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 964–969.
55. Boris RS, Bhandari A, Krane LS, Eun D, Kaul S, Peabody JO: Salvage robotic-assisted radical prostatectomy: initial results and early report of outcomes. *BJU Int* 2009; 103: 952–956.

Статья поступила в редакцию 05.05.17

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ИССЛЕДОВАНИЕ: КИШЕЧНЫЕ БАКТЕРИИ СПОСОБНЫ ВЫЗВАТЬ ИНСУЛЬТ

Кишечные бактерии способны вызвать инсульт, выяснили исследователи.

Исследование было проведено на генетически измененной линии мышей, склонных к развитию сосудистых поражений в мозге.

Ранее было установлено, что кишечные бактерии способны приводить к проблемам с сосудами головного мозга, в частности - вызывать каверозные мальформации, клинические проявления которых варьируются от полного отсутствия симптомов до внутрочерепных кровоизлияний. Унаследованные формы этой патологии связаны с мутациями, подавляющими гены,

которые регулируют рост клеток мозга.

Наблюдая за двумя популяциями мышей на протяжении нескольких поколений, исследователи выяснили, что даже при сохранении опасных мутаций мыши способны вырабатывать устойчивость к подобным поражениям мозга. И, что интересно, у мышей, в мозгу которых развивались мальформации, также образовывались и абсцессы в брюшной области. Они появлялись после инъекций, которые в ходе исследования получали все мыши.

Дальнейший анализ показал, что при введении эндотоксинов бактерий *Bacteroides fragilis*, в большом

количестве содержащихся в кишечнике, у мышей с мутациями мальформации развивались, а у обычных - нет. Грамотрицательные бактерии влияют на поведение клеток, и у генетически измененных мышей они вызывали разрастание клеток, выстилающих внутреннюю поверхность сосудов головного мозга.

Введение антибиотиков вызвало уменьшение количества бактерий на 96% - и настолько же снизилась частота возникновения сосудистых поражений.

Результаты работы были опубликованы в журнале *Nature*.

<https://www.gazeta.ru>