

Р. Н. Фомкин<sup>1</sup>, Г. Е. Крупинов<sup>2</sup>, А. А. Чураков<sup>1</sup>, Т. В. Шатылко<sup>1</sup>, О. А. Фомкина<sup>1</sup>, В. А. Жмакин<sup>2</sup>

## КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ ПСА-НАДИР И БИОХИМИЧЕСКОГО РЕЦИДИВА ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ HIFU-АБЛАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРОСТАТЫ

<sup>1</sup>НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; <sup>2</sup>Институт урологии и репродуктивного здоровья человека ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Автор для связи: Р. Н. Фомкин – к.м.н., доцент, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; e-mail: rnfomkin@mail.ru;

*Цель:* изучить выживаемость пациентов без биохимического рецидива по критериям *Stuttgart* и *Phoenix* в аспекте их корреляции с четырьмя различными значениями надира ПСА в качестве предикторов клинического рецидивирования у пациентов с локализованным раком простаты (РП), перенесших тотальную HIFU-абляцию простаты.

*Материалы и методы.* Объект исследования – пациенты с морфологически доказанным по результатам биопсии локализованным РП, которым проведено лечение РП методом HIFU-абляции на аппарате *Ablatherm Integrated Imaging® (EDAP TMS, Франция)*. В исследование включили 658 пациентов, у которых HIFU-абляция была использована в качестве первичного лечения локализованного РП (стадии T1–T2) без предшествовавшего применения других методов (гормональная, лучевая терапия). Для анализа отобрана сплошная выборка пациентов, разделенных на четыре группы в зависимости от уровня надира ПСА:  $\leq 0,2$  нг/мл (1-я группа), 0,21–0,5 (2-я группа), 0,51–1 (3-я группа) и  $> 1$  нг/мл (4-я группа). Оценивали чувствительность, специфичность, предиктивную ценность и 5-летнюю выживаемость без биохимического рецидива в соответствии с *штутгартским* определением и определением *Phoenix* в группах, выделенных по надиру ПСА.

*Результаты.* Медиана (диапазон) периода наблюдения за пациентами составила 5,3 (3–7) года, средний срок до достижения надира ПСА –  $14,5 \pm 2,6$  нед. Надир ПСА  $\leq 0,2$ , 0,21–0,5, 0,51–1,0 и  $> 1$  нг/мл были достигнуты 231 (35,1%), 132 (20,0%), 105 (15,9%) и 190 (28,8%) пациентами соответственно. Выживаемость без биохимического рецидива в соответствии с *штутгартским* определением в четырех группах, выделенных по надиру ПСА, составила 82, 65, 43 и 32% соответственно ( $p < 0,001$ ), по определению *Phoenix* – 94, 74, 66 и 47% ( $p < 0,001$ ) соответственно. По результатам контрольной биопсии 601 (91,3%) пациента в 1-й и 2-й группах значительно большее количество имели отрицательный онкологический статус (примерно 85%).

*Заключение.* Данное исследование подтверждает, что надир ПСА после HIFU-абляции позволяет прогнозировать выживаемость без биохимического рецидива и служит надежным маркером, который легко интегрировать в рутинную клиническую практику.

**Ключевые слова:** рак простаты, HIFU, ПСА-надир, биохимический рецидив

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Для цитирования: Фомкин Р.Н., Крупинов Г.Е., Чураков А.А., Шатылко Т.В., Фомкина О.А., Жмакин В.А. Корреляция уровня ПСА-надир и биохимического рецидива после тотальной HIFU-абляции у пациентов с локализованным раком простаты. Урология. 2020;4:00–00

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.4.00-00>

**Введение.** В настоящее время не достигнут консенсус относительно определения биохимического рецидива у пациентов, подвергшихся HIFU-абляции по поводу рака простаты (РП). За всю историю изучения метода успех HIFU-абляции определялся по самым разнообразным критериям [1]. Так, в ранних исследованиях полный ответ на лечение с помощью данной методики определен как отрицательный результат биопсии и уровень простатспецифического антигена (ПСА)  $< 4$  нг/мл [2, 3]. Т. Uchida et al. показали, что у пациентов с надиром ПСА от 0 до 0,2 нг/мл частота клинического рецидива после HIFU-абляции была ниже, чем у пациентов с надиром ПСА  $> 0,21$  нг/мл [4]. В дальнейшем стали применять более жесткие критерии. А. Gelet et al. расценивали HIFU-абляцию как неудачную при положительном результате биопсии простаты или трех последовательных повышении уровня ПСА со скоростью 0,75 нг/мл в год и выше [5]. На HIFU-абляцию простаты при локализованном раке стали экстраполировать критерии биохимического рецидива после дистанционной лучевой терапии, предложенные Американским обществом терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), в 2005 г.

модифицированные как достижение уровня ПСА, превысившего надир на 2 нг/мл (критерий *Phoenix*) [6]. Несмотря на то что критерии ASTRO разработаны по результатам анализа выборки пациентов, подвергнутых лучевой терапии, с определенной долей успеха они применялись в отношении пациентов после HIFU-абляции. Первым специфичным определением биохимического рецидива, сформулированным на основе анализа выборки пациентов после HIFU-терапии РП, было определение *Stuttgart*, согласно которому достижение уровня ПСА, на 1,2 нг/мл превышающего надир, характеризуется максимальной положительной предиктивной ценностью в отношении развития клинического рецидива в будущем [7].

**Цель:** изучить выживаемость пациентов без биохимического рецидива по критериям *Stuttgart* и *Phoenix* в аспекте их корреляции с четырьмя различными значениями надира ПСА в качестве предикторов клинического рецидивирования у пациентов с локализованным раком простаты (РП), перенесших тотальную HIFU-абляцию простаты.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование, объектом которого стали пациенты с морфологически доказанным по результатам биопсии локализованным РП. С декабря 2008 по декабрь 2017 г. в НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии СарГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава РФ и в Институте урологии и репродуктивного здоровья человека ПМГМУ им. И. М. Сеченова. Пациентам проведено лечение РП методом HIFU-абляции на аппарате Ablatherm Integrated Imaging® (EDAP TMS, Франция).

Изучены и проанализированы данные 658 пациентов, удовлетворивших следующим критериям включения:

- срок наблюдения  $\geq 3$  лет;
- гистологически подтвержденный локализованный РП стадий T1–T2;
- сумма баллов по шкале Глисона  $\leq 7$ ;
- исходный уровень ПСА  $\leq 20$  нг/мл;
- HIFU-абляция (1–2 сеанса) без неоадьювантной гормональной и лучевой терапии.

Практически всем пациентам, вошедшим в анализ, непосредственно перед сеансом HIFU-терапии выполнена трансуретральная резекция простаты (ТУРП) с целью профилактики развития инфравезикальной обструкции в послеоперационном периоде. ТУРП не выполняли пациентам, исходный объем простаты которых составил  $\leq 20$  см<sup>3</sup>. Объем простаты у всех больных определен накануне оперативного вмешательства. Пациентов стратифицировали в соответствии с категориями риска по D'Amico [8]. После HIFU-абляции пациентов регулярно наблюдали с интервалом 3 мес. Биопсию резидуальной ткани простаты проводили через 6–12 мес. после HIFU или при признаках биохимического рецидива. Сальважное лечение назначалось в соответствии с клиническим суждением лечащего врача, который учитывал уровень ПСА и результаты гистологического исследования биоптатов.

Далее пациенты были разделены на четыре группы в зависимости от уровня надир ПСА:  $\leq 0,2$  нг/мл (1-я группа), 0,21–0,5 нг/мл (2-я группа), 0,51–1 (3-я группа) и  $> 1$  нг/мл (4-я группа).

Биохимический рецидив констатировали в соответствии с критериями Stuttgart (надир ПСА+1,2 нг/мл) и Phoenix (надир ПСА+2 нг/мл).

Статистический анализ выполнен с помощью программного пакета SPSS v. 17 (SPSS Inc., США). В зависимости от характера распределения показателей применены параметрические и непараметрические методы статистического анализа. Формат представления данных при нормальном распределении  $M \pm \sigma$ , при распределении, отличающемся от нормального, – Me (min-max). Значимость различия оценивали по

критерию Стьюдента (нормальное распределение) и по критерию Колмогорова–Смирнова (независимо от распределения). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Кривые выживаемости строили по методу Каплана–Мейера и сравнивали с помощью log-rank-теста. Характеристика групп исследования представлена в *табл. 1*.

**Результаты.** Медиана (диапазон) периода наблюдения за пациентами составила 5,3 (3–7) года, средний срок до достижения надир ПСА –  $14,5 \pm 2,6$  нед. Надир ПСА  $\leq 0,2$ , 0,21–0,5, 0,51–1,0 и  $> 1$  нг/мл констатировали у 231 (35,1%), 132 (20,0%), 105 (15,9%) и 190 (28,8%) пациентов соответственно. Среднее число сеансов HIFU составило  $1,35 \pm 0,55$  при среднем количестве очагов воздействия  $695,7 \pm 152$ . Отмечена значимая разница по среднему количеству сеансов HIFU ( $p = 0,036$ ). При этом 498 (75,6%) пациентам проведен один сеанс HIFU-абляции, 160 (24,3%) – два сеанса. Соотношение обработанного объема и объема простаты до операции (индекс обработанной ткани) составило в среднем  $1,3 \pm 0,9$  ( $p < 0,001$ ).

Уровень ПСА до ТУРП и исходный объем простаты были значительно выше у пациентов, достигших надир ПСА  $> 1$  нг/мл (4-я группа;  $p < 0,001$ ). Группы статистически значимо различались по количеству пациентов, подвергшихся ТУРП перед HIFU-абляцией ( $p < 0,001$ ). Распределение пациентов в соответствии с группами риска D'Amico (низкий, промежуточный и высокий) между группами было равномерным. Также не установлено мужгрупповой статистически значимой разницы в количестве пациентов с различной стадией заболевания (T1 и T2).

Лечение общей когорты пациентов и подгрупп с разным надиром ПСА обобщено в *табл. 2*. Что касается среднего количества зон воздействия за один сеанс HIFU и среднего обработанного объема ткани простаты, между группами не было выявлено никакой значимой разницы.

Эффективность проведенного лечения в соответствии с штуртгарским определением в группах, выделенных по надир ПСА, составила 82, 65, 43 и 32% соответственно ( $p < 0,001$ ), в соответствии с определением Phoenix – 94, 74, 66 и 47% ( $p < 0,001$ ) соответственно (см. *рисунок*).

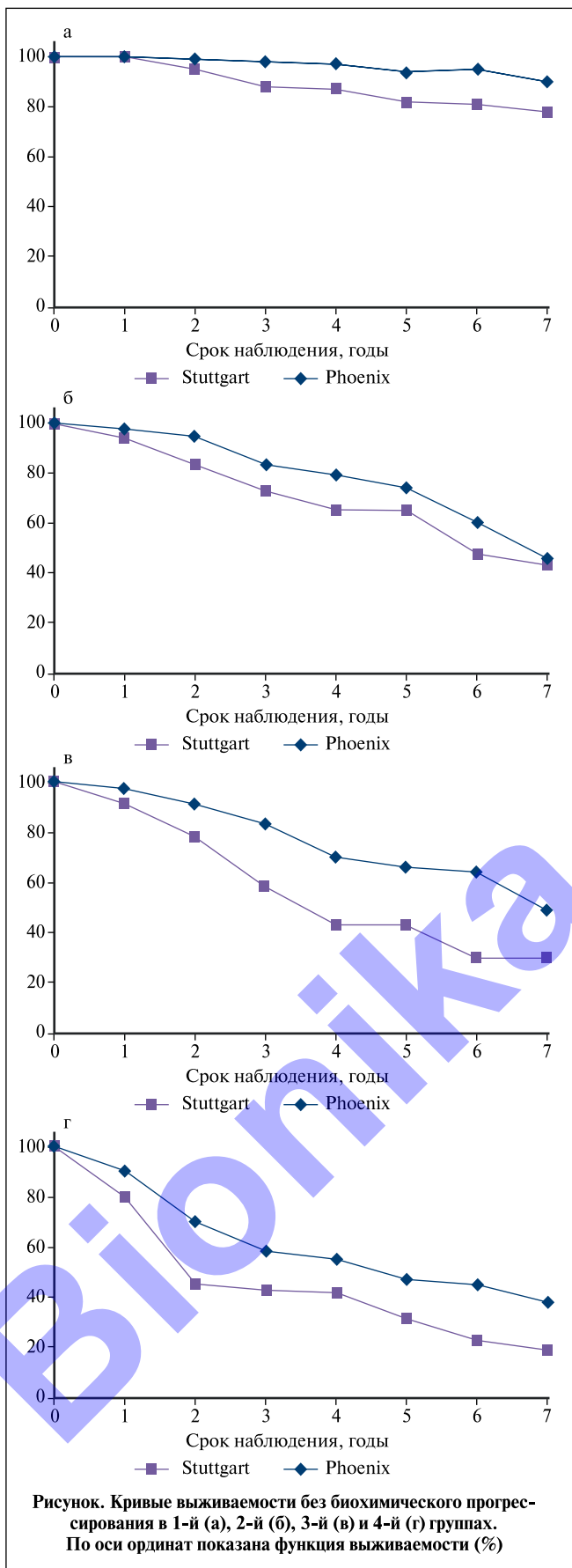
Результаты контрольной биопсии 601 (91,3%) пациентов продемонстрировали, что в 1-й и 2-й группах значительно большее количество пациентов, чем в других группах (примерно 85%), имели отрицательный онкологический статус по результатам морфологического исследования (*табл. 3*).

**Обсуждение.** Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук является активно развивающимся альтернативным вариантом лечения локализованного РП [5, 9, 10–12]. Пятилетняя выживаемость без прогрессирования после применения HIFU составляет около 69–78% [13, 14]. Она сопо-

Характеристика пациентов, подвергшихся HIFU-абляции

Т а б л и ц а 1

Параметр	Всего	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
Количество пациентов	658	231	132	105	190	
Уровень ПСА, нг/мл	$8,1 \pm 3,2$	$6,9 \pm 3,1$	$7,7 \pm 3,5$	$9,3 \pm 4,0$	$9,2 \pm 4,1$	
Сумма баллов по шкале Глисона	6 (2–7)	6 (2–7)	6 (2–7)	6 (3–7)	6 (2–7)	
Средний объем простаты, см <sup>3</sup>	$27,6 \pm 11,2$	$22,8 \pm 9,4$	$26,2 \pm 9,6$	$28,7 \pm 10,5$	$32,9 \pm 12,3$	
Количество пациентов, которым перед HIFU выполнялась ТУРП (%)	613 (93,1)	219 (94,8)	122 (92,4)	93 (88,5)	179 (94,2)	
Степень онкологического риска (%):	низкая	346 (52,6)	117 (50,6)	57 (43,1)	47 (44,7)	92 (48,4)
	промежуточная	234 (35,5)	69 (29,8)	63 (47,7)	47 (44,7)	83 (43,7)
	высокая	78 (11,8)	45 (19,5)	12 (9,1)	11 (10,4)	15 (7,9)
Стадия заболевания (%):	T1	124 (18,8)	51 (22,0)	14 (10,6)	20 (19,0)	29 (15,2)
	T2	534 (81,1)	177 (76,6)	109 (82,5)	98 (93,3)	150 (78,9)



ставима с выживаемостью при использовании радикальных методов лечения, таких как радикальная простатэктомия (76–84%) и дистанционная лучевая терапия (55–65%), у паци-

ентов с клиническими стадиями T1–T2, хотя в исследованиях по этим видам лечения участвовали и пациенты с суммой Глисона  $\geq 8$  [15–19].

Ценность надира ПСА как самостоятельного предиктора исходов после HIFU-абляции оценивали и в других исследованиях [20, 21] Было продемонстрировано, что надир ПСА после HIFU-абляции значимо коррелирует с 5-летней выживаемостью без признаков заболевания, при определении которой ориентировались на критерии Phoenix, в группах пациентов с надиром до 0,2 нг/мл, 0,21–1,0 и выше 1 нг/мл. В настоящем исследовании вторая категория пациентов дополнительно разделена на группы с надиром ПСА 0,21–0,5 и 0,51–1,0 нг/мл.

Надир ПСА после HIFU-терапии при клинически локализованном РП коррелирует с вероятностью развития рецидива [20]. В нашей выборке пациентов, подвергшихся HIFU-абляции, получены похожие результаты; кроме того, установлено, что надир ПСА  $> 1$  нг/мл является крайне неблагоприятным прогностическим фактором, ассоциированным со 100%-ной вероятностью развития рецидива.

В проведенном нами исследовании 5-летняя выживаемость без биохимического рецидива после HIFU-абляции оценивалась с использованием двух критериев: Phoenix и Stuttgart. Штутгартское определение, т.е. превышение надира ПСА на 1,2 нг/мл, имеет чувствительность 77,5% и специфичность 79,0%. Чувствительность, специфичность, позитивная предиктивная ценность и негативная предиктивная ценность для критерия Phoenix – 64%, 78, 36 и 92% соответственно [5, 7]. Другой анализ показал, что надир ПСА служит ранним предиктором успешности терапии независимо от того, какое определение используется [22]. Были получены отличные 5-летние показатели выживаемости без биохимического рецидива у 84–94% пациентов с надиром ПСА  $\leq 0,2$  нг/мл и у 64–74% – с надиром ПСА 0,21–0,5 нг/мл. Наши данные согласуются с результатами указанных выше работ.

Следует отметить, что ПСА в раннем послеоперационном периоде зачастую поднимается выше надира при использовании таких видов лечения, как HIFU-абляция, брахитерапия и дистанционная лучевая терапия [23]. Поэтому лишь врач может определять, насколько клинически значимо повышение уровня ПСА в раннем периоде после лечения. Тем не менее подъем ПСА на 1,0 нг/мл выше надира в любом случае должен вызывать беспокойство.

В данном анализе мы также оценивали результаты биопсии в зависимости от надира ПСА. В группе с низким надиром (1-я и 2-я группы) частота отрицательного результата контрольной биопсии была значительно выше, чем в группах 3 и 4 ( $p < 0,001$ ). L. Poissonier et al. представили результаты HIFU-абляции на аппарате Ablatherm 227 пациентов. В этой работе неудачей лечения считали положительный результат биопсии или уровень ПСА  $> 1$  нг/мл с тремя последовательными повышениями [24]. Пациенты со значительным повышением уровня ПСА получали адъювантное лечение, однако 9 (32%) из 28 человек в этой группе имели отрицательный результат биопсии. Авторы сделали вывод, согласно которому результат биопсии не должен служить единственным критерием эффективности или неэффективности лечения. Исходные данные пациентов в нашем исследовании демонстрируют схожие переменные в группах, выделенных по надиру ПСА, за исключением исходного уровня ПСА, объема простаты и частоты выполнения ТУРП. Для достижения надира ПСА  $< 0,2$  нг/мл и отличных онкологических результатов чрезвычайно важен грамотный отбор пациентов. Из всех переменных можно управлять только одной – объемом простаты, для чего нужно выполнять ТУРП перед HIFU-абляцией.

Параметры терапии в группах пациентов

Параметр	Всего	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	P
Количество сеансов HIFU	1,35±0,55	1,32±0,54	1,36±0,63	1,29±0,55	1,45±0,57	0,036
Среднее количество очагов абляции на сеанс	695,7±152	661,2±165	731,9±142	638,9±149	751,1±151	> 0,05
Объем обработанной ткани, см <sup>3</sup>	36,8±16,3	33,3±18,1	36,8±17,9	35,4±11,7	41,3±20,6	> 0,05
Индекс обработанной ткани простаты	1,3±0,9	1,46±0,9	1,38±0,8	1,23±0,9	1,25±1,0	<0,001

Частота отрицательного результата биопсии в зависимости от надира ПСА

Параметр	Всего (%)	1-я группа (%)	2-я группа (%)	3-я группа (%)	4-я группа (%)
Пациенты, подвергшиеся биопсии в послеоперационном периоде	601 (91,3)	214 (92,6)	118 (89,3)	94 (89,5)	175 (92,1)
Отрицательный результат биопсии	541 (83,4)	181 (84,5)	100 (84,7)	66 (70,2)	114 (65,1)

Эффект уменьшения простаты можно усилить, выполнив процедуры ТУРП и HIFU-абляции с интервалом в несколько недель [10, 25]. Концепция проведения ТУРП перед HIFU-абляцией была предложена G. Vallancien et al. в 2004 г. [26]. Такой подход позволяет сокращать сроки катетеризации и улучшать функцию мочеиспускания без увеличения частоты осложнений. Результаты настоящего исследования также говорят в пользу того, чтобы HIFU-терапии обязательно предшествовала подготовительная ТУРП.

**Заключение.** Надир ПСА 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 дополнительном лечении. От пациентов с надиром ПСА менее 0,2 нг/мл можно ожидать хорошей безрецидивной выживаемости. Штудгардский критерий и критерий Phoenix, изученные в ходе этого исследования, имеют достаточно большую положительную предиктивную ценность. Однако в дополнение к любому из этих биохимических определений требуется оценка реальной клинической ситуации. Нужно понимать, что после HIFU-абляции, брахитерапии и лучевой терапии часто происходит повышение уровня PSA от надира. Решение, имеет ли подъем уровня PSA клиническое значение, принимает исключительно лечащий врач.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Popkov V.M., Fomkin R.N., Blumberg B.I. Postoperative monitoring of prostate-specific antigen (PSA) after treatment by the high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2012;(4):1001–1007. Russian (Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Постоперационный мониторинг простатоспецифического антигена (ПСА) после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). *Саратовский научно-медицинский журнал* 2012; (4): 1001–1007).
2. Catton C., et al. Post-Operative radiotherapy following radical prostatectomy. *Eur Urol Update*. 2005;3(2):107–116.
3. Fomkin R.N., Popkov V.M., Blumberg B.I., Bromberg B.B. Efficiency high-intensity focused ultrasound ablation in treatment of a cancer prostate of high degree oncologic risk. *Herald of the Russian Academy of Military Medicine* 2013; (4): 55–60. Russian (Фомкин Р.Н., Попков В.М., Блюмберг Б.И., Бромберг Б.Б. Эффективность высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой абляции в лечении рака простаты высокой степени онкологического риска. *Вестник Российской военно-медицинской академии* 2013; (4): 55–60).
4. Uchida T., Illing R.O., Cathcart P.J., Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized

5. adeno carcinoma of the prostate? *BJU Int* 2006; 98: 537–539.
6. Gelet A., Chapelon J.Y., Poissonnier L., et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography. *Urology* 2004;63:625–629.
7. Brooks J.P., Albert P.S., Wilder R.B., et al. Long-term salvage radiotherapy outcome after radical prostatectomy and relapse predictors. *J Urol* 2005;174:2204–2208.
8. Pasticier G., Chapet O., Badet L., et al. Salvage radiotherapy after high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: early clinical results. *Urology* 2008;72:1305–1309.
9. D'Amico A.V., Moul J., Carroll P.R., et al. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163–2172.
10. Glybochko P.V., Fomkin R.N., Blumberg B.I. High-intensity focused ultrasound in treatment of elderly and senile patients with prostate cancer. *Clinical gerontology* 2011;(9):27–33. Russian (Фомкин Р.Н., Глыбочко П.В., Блюмберг Б.И. Лечение рака простаты у больных пожилого и старческого возраста высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. *Клиническая геронтология* 2011; (9): 27–33).
11. Scher H.I., Eisenberger M., D'Amico A.V., et al. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004;22:537–556.
12. Hanlon A.L., Diratzouian H., Hanks G.E. Posttreatment prostate-specific antigen nadir highly predictive of distant failure and death from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:297–303.
13. Murat F.J., Poissonnier L., Rabilloud M., et al. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2009;55:640–649.
14. Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov V.M. et al. Pathomorphosis of a prostate cancer at treatment by the high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Oncourology* 2013; (1): 55–62. Russian (Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков В.М. и др. Патоморфоз рака простаты при лечении высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). *Онкоурология* 2013; (1): 55–62).
15. Fomkin R.N., Blumberg B.I. Use of the HIFU robot in a prostate cancer therapy. *Uralmedical Journal* 2012; (3): 48–52. Russian (Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Применение робота HIFU в лечении рака простаты. *Уральский медицинский журнал* 2012; (3): 48–52).
16. Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov V.M. et al. Three-year results of treatment of the localized cancer of a prostate the high-intensity focused ultrasound. *Urologia*. 2014; (1): 37–44. Russian (Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков В.М. и др. Трехлетние результаты лечения локализованного рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. *Урология* 2014; (1): 37–44).
17. Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov V.M. et al. Predictive value of molecular and biological, morphological and clinical markers in an assessment of efficiency of treatment of the localized cancer of a prostate the high-intensity focused ultrasound. *Experimental and clinical urology* 2013; (4): 29–33. Russian (Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков В.М. и соавт. Прогностическое значение молекулярно-биологических, морфологических и клинических маркеров в оценке эффективности лечения локализованного рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. *Экспериментальная и клиническая урология* 2013;4: 29–33).

17. Maslykova G.N., Fomkin R.N., Voronina E.S. Morphological methods of research in diagnostics of a cancer of a prostate. Basicresearches 2012; (12): 426–430. Russian (Маслякова Г.Н., Воронина Е.С., Фомкин Р.Н. Морфологические методы исследования в диагностике рака предстательной железы. Фундаментальные исследования 2012; 12 (2): 426–430).
18. Glybochko P.V., Fomkin R.N., Blumberg B.I. et al. The first experience of using high-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) treatment of prostate cancer. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2009; 5(4): 599–603. Russian (Глыбочко П.В., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. и соавт. Первый опыт применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) в лечении рака простаты. Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 5(4): 599–603).
19. Popkov V.M., Fomkin R.N., Blumberg B.I. High-intensity focused ultrasound (HIFU) – an alternative method of treatment of cancer. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2012; (4):989-995. Russian (Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) – альтернативный метод лечения онкоурологических заболеваний. Саратовский научно-медицинский журнал 2012; (4): 989–995).
20. Blana A., Murat F.J., Walter B., et al. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. Eur Urol 2008; 53:1194–1203.
21. Popkov V.M., Fomkin R.N., Blumberg B.I. Possibilities of forecasting of relapse of the cancer prostate after HIFU ablation by means of mathematical modelling. Saratov Journal of Medical Scientific Research 2013; 9 (2):314–320. Russian (Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Возможности прогнозирования рецидива рака простаты после HIFU-абляции с помощью математического моделирования. Саратовский научно-медицинский журнал 2013; 9 (2): 314–320).
22. Ganzer R., Rogenhofer S., Walter B. et al. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer. Eur Urol 2008; 53: 547–553.
23. Pasquier D., Ballereau C. Adjuvant and salvage radiotherapy after prostatectomy for prostate cancer: a literature review. Int J RadiatOncolBiol Phys 2008; 72:972–979.
24. Poissonnier L., Chapelon J.Y., Rouvie' re O, et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. Eur Urol 2007;51: 381–387.
25. Fomkin R.N., Popkov V.M., Shatylo T.V. Comparing the definitions of biochemical recurrence after treatment of prostate cancer of high-intensity focused ultrasound. Medical bulletin of Bashkortostan 2015; (3): 199–202. Russian (Фомкин Р.Н., Попков В.М., Шатылко Т.В. Сравнение определений биохимического рецидива после лечения рака простаты высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. Медицинский вестник Башкортостана 2015; (3): 199–202).
26. Vallancien G., Prapotnich D., Cathelineau X. et al. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. J Urol 2004; 171(6 Pt 1): 2265–2267.

Поступила 13.02.20

Принята в печать 20.06.20

Received 13.02.20

Accepted 20.06.20

Источник финансирования: Отсутствует

Financing source: Absents

## THE CORRELATION OF PSA-NADIR PSA RECURRENCE AFTER TOTAL HIFU-ABLATION IN PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

R.N. Fomkin<sup>1</sup>, G.E. Krupinov<sup>2</sup>, A.A. Churakov<sup>1</sup>, T.V. Shatylo<sup>1</sup>, O.A. Fomkina<sup>1</sup>, V.A. Zhmakin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University n.a. VI Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; <sup>2</sup>Institute of Urology and Human Reproductive Health First Moscow State Medical University n.a IM Sechenova of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Corresponding author: R.N. Fomkin – Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky Ministry of Health of Russia, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Saratov, Russia; e-mail: rnfomkin@mail.ru

Objective: To study the survival rate of patients without biochemical recurrence according to the Stuttgart and Phoenix criteria in terms of their correlation with four different PSA nadir values as predictors of clinical recurrence in patients with localized prostate cancer who underwent total HIFU prostate ablation.

Material and methods. The object of the study was patients with morphologically proven localized RP by biopsy results, who were treated

with prostate cancer by HIFU ablation on the Ablatherm Integrated Imaging® apparatus (EDAP TMS, France). The study included 658 patients in whom HIFU ablation was used as primary treatment of localized prostate cancer (stages T1 – T2) without previous use of other methods (hormonal, radiation therapy) For the analysis, a continuous sample of patients was selected, which were divided into four groups depending on the PSA nadir level: ≤ 0.2 ng / ml (1 group), 0.21–0.5 ng / ml (group 2), 0.51–1 ng / ml (group 3) and > 1 ng / ml (group 4). sensitivity, specificity, predictive value, and 5-year biochemical relapse-free survival according to the Stuttgart definition and the Phoenix definition in the PSA nadir groups.

Results. The median (range) of the observation period for the patients was 5.3 (3–7) years, the mean time to reaching PSA nadir was 14.5±2.6 weeks. PSA nadirs ≤0.2, 0.21–0.5, 0.51–1.0 and > 1 ng/ml were achieved in 231 (35.1%), 132 (20.0%), 105 (15, 9%) and 190 (28.8%) patients, respectively. Survival without biochemical relapse in accordance with the Stuttgart definition in the four groups allocated for the PSA nadir was 82, 65, 43 and 32%, respectively (*p*<0.001), according to the Phoenix definition – 94, 74, 66 and 47% (*p*<0.001) respectively. According to the results of the control biopsy, 601 (91.3%) patients in the 1st and 2nd groups had a negative oncological status (approximately 85%).

Conclusion. This study confirms that PSA nadir after HIFU ablation predicts biochemical recurrence-free survival and is a reliable marker that is easy to integrate into routine clinical practice.

Key words: prostate cancer, HIFU, PSA-nadir, biochemical relapse

Author declare no conflict of interests. For citation: Fomkin R.N., Krupinov G.E., Churakov A.A., Shatylo T.V., Fomkina O.A., Zhmakin V.A. The correlation of PSA-nadir PSA recurrence after total HIFU-ablation in patients with localized prostate cancer. Urologia. 2020;4:00–00  
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2020.4.00-00>

### Информация об авторах:

Фомкин Р.Н. – к.м.н., доцент, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической урологии, Саратов, Россия; e-mail: rnfomkin@mail.ru

Крупин Г.Е. – д.м.н, профессор Института урологии и репродуктивного здоровья человека ПМГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия; e-mail: gekrupinov@mail.ru

Чураков А.А. – д.м.н, профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической урологии, Саратов, Россия; e-mail: churakov.dok@mail.ru

Шатылко Т.В. – к.м.н., ассистент кафедры урологии, ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической урологии, Саратов, Россия; e-mail: dialectic.law@gmail.com

Фомкина О.А. – д.м.н., доцент ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; e-mail: oafomkina@mail.ru

Жмакин В.А. – студент Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) Москва, Россия

### Author information:

Fomkin R.N. – Cand.Med.Sci., Associate Professor of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky Ministry of Health of Russia, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Saratov, Russia; e-mail: rnfomkin@mail.ru;

Krupinov G.E. – Dr.Med.Sci., professor at the Institute of Urology and Human Reproductive Health First Moscow State Medical University n.a IM Sechenova, Moscow, Russia; e-mail: gekrupinov@mail.ru;

Churakov A.A. – Dr.Med.Sci., Professor of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky Ministry of Health of Russia, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Saratov, Russia; e-mail: churakov.dok@mail.ru;

Shatylo T.V. – Cand.Med.Sci., assistant of the Department of Urology, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky of the Ministry of Health of Russia, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology, Saratov, Russia; e-mail: dialectic.law@gmail.com;

Fomkina O.A. – Dr.Med.Sci., Associate Professor, Saratov State Medical University named after VI Razumovsky Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; e-mail: oafomkina@mail.ru;

Zhmakin V.A. – student of the International School «Medicine of the Future» First Moscow State Medical University n.a. IM Sechenova of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University) Moscow, Russia