

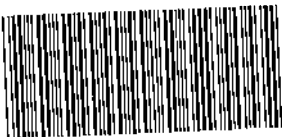
На правах рукописи

ГАНЖА
Тимур Михайлович

**ДИАГНОСТИКА РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С
ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
АБЛЯЦИИ ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫМ ФОКУСИРОВАННЫМ
УЛЬТРАЗВУКОМ**
14.01.23 – урология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

17 ИЮЛ 2014



005550712

Москва - 2014

Работа выполнена в ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Научный руководитель

Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор

Глыбочко Петр Витальевич

Официальные оппоненты:

Игнашин Николай Семенович доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией УЗИ ФГБУ «Научно-исследовательский институт урологии» Минздрава России

Мартов Алексей Георгиевич доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации» Федерального медико-биологического агентства России.

Ведущая организация: ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «__» _____ 2014 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.11 при ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в ГЦНМБ Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (117997 г. Москва, Нахимовский проспект д.49) и на официальном сайте ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России www.mma.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2014 года

Учёный секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор **Тельпухов Владимир Иванович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Быстрыми темпами увеличивается заболеваемость РПЖ, ежегодно в мире регистрируется более полумиллиона новых случаев заболевания. В США на протяжении жизни РПЖ заболевает 1 из 6 мужчин [WHO, 2012]. В России РПЖ занимает 3-е место среди всех опухолевых заболеваний у мужчин после рака лёгких и желудка, а прирост заболеваемости за 10 лет опережает иные нозологии и составил 155% [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2007]. Такую динамику показателей можно объяснить введением в клиническую практику современных методов диагностики (определения ПСА, ТРУЗИ, МРТ, полифокальной биопсии). Благодаря такому подходу значительно возрос процент первичного выявления пациентов с локализованной формой РПЖ.

Для лечения больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет, а также для тех, кто отказался от открытой операции из-за возможных осложнений, и для пациентов с тяжелым интеркуррентным фоном, предложен ряд альтернативных методов. Широкое распространение, в том числе и в России, приобрела малоинвазивная методика - абляция простаты высокой интенсивности фокусированным ультразвуком (ВИФУ). В мировой периодической печати немало публикаций, в которых анализируется его эффективность, определяются показания к применению, но даже после 15 лет клинического применения сохраняется необходимость дальнейшего изучения и более длительного периода послеоперационного наблюдения.

В литературе отражена динамика изменений зоны воздействия ВИФУ только при обычной ультразвуковой томографии. Имеются данные, оценивающие роль ультразвуковой томографии и ЦДК в оценке эффективности ВИФУ и ранней диагностике рецидива, однако, они недостаточно информативны. Существующие методы исследования не позволяют точно диагностировать ранние местные рецидивы рака после

сеанса ВИФУ. После лечения ТРУЗИ показывает значительное уменьшение объема простаты и утрату зональной анатомии с потерей границ опухолевого узла и гетерогенной паренхимой, что затрудняет интерпретацию результатов. Применение МРТ с контрастным усилением позволяет определить ткань, подвергшуюся лечебному воздействию, но не позволяет четко дифференцировать среди гетерогенной зоны тканевой деструкции оставшуюся раковую ткань [Аляев Ю.Г., Синицын В.Е., 2009].

Общепринятая практика диагностики местных рецидивов заключается в рутинном выполнении пункционных биопсий простаты в плановом порядке после лечения и при повышении уровня ПСА [Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., 2011].

Целью данного исследования стала оценка эффективности и возможности внедрения в клиническую практику гистосканирования - инновационного метода выявления РПЖ, который никогда ранее не использовался в диагностике местного рецидива после абляции простаты ВИФУ. ГС – метод исследования, реализующий технологию HistoScanning™, разработанную бельгийской компанией «Advanced Medical Diagnostics», основанную на математической обработке графических данных, полученных при ультразвуковом исследовании в режиме 3-D. Изменения, обнаруживаемые с помощью HistoScanning™ визуально не различимы при традиционном исследовании в серой шкале и доплеровском режиме, т.к. обработке подвергается радиочастотный ультразвуковой сигнал в «чистом» виде с разрешающей способностью 10^{-5} м. Для выработки достоверных критериев оценки этого сигнала статистически обработаны данные гистологического исследования и акустических характеристик ткани простаты у 40000 пациентов.

ГС зарекомендовало себя как относительно недорогой, безопасный и неинвазивный метод исследования, способный локализовать фокусы РПЖ объемом от 0,2 см³ с высокой степенью чувствительности и специфичности, сопоставимой с таковой у МРТ.

Этот метод, на наш взгляд, позволяет наиболее эффективно выявлять подозрительные участки оставшейся ткани простаты для прицельного выполнения пункционной биопсии и улучшения ранней диагностики рецидива рака.

Цель исследования:

улучшить результаты лечения ВИФУ больных РПЖ с использованием ГС в раннем выявлении локального рецидива заболевания.

Задачи исследования:

1. Определить диагностическую ценность применения ГС в диагностике местного рецидива в различные сроки наблюдения после лечения ВИФУ.
2. Сравнить эффективность традиционных методов мониторинга больших РПЖ после лечения ВИФУ в диагностике локального рецидива заболевания.
3. Выявить возможные преимущества ГС в выявлении локального рецидива РПЖ после лечения ВИФУ.
4. Определить место ГС в комплексной диагностике рецидива РПЖ у больных после лечения ВИФУ.
5. Усовершенствовать алгоритм мониторинга больших РПЖ после абляции простаты ВИФУ.

Научная новизна:

Впервые выполнена комплексная оценка современных методов диагностики раннего рецидива РПЖ после абляции ВИФУ в сочетании с ГС, установлено место исследования в существующем алгоритме мониторинга таких пациентов, отражено повышение диагностической точности биопсии при использовании данного метода визуализации.

Впервые установлены для ГС диагностические критерии, применимые в клинической практике, локального рецидива РПЖ у пациентов после абляции ВИФУ.

Практическая значимость:

Представлены рекомендации по использованию ГС в мониторинге больных после абляции простаты ВИФУ, которые позволяют оптимизировать использование данного метода исследования.

Предложен алгоритм обследования больных после абляции простаты ВИФУ, применение которого позволяет обеспечить раннее выявление рецидивов, улучшить прогноз и качество лечения.

Дана новая оценка роли МРТ, и других дорогостоящих методов диагностики, которые применялись до использования ГС, и которые в настоящее время необязательны в диагностике местного рецидива РПЖ.

Положения, выносимые на защиту:

1. Наиболее значимыми методами, определяющими показания к биопсии и дальнейшему обследованию больных РПЖ после абляции простаты ВИФУ, являются повышенный уровень ПСА и его производных и выявление ткани подозрительной структуры при ГС.
2. Традиционные методы мониторинга (ПРИ, ТРУЗИ и доплерография) имеют низкие показатели чувствительности и специфичности в диагностике рецидива РПЖ после абляции ВИФУ.
3. Использование ЦДК, ПРИ, ТРУЗИ, определение концентрации ПСА, ГС, контрольной биопсии в ранние сроки после операции (до 3 месяцев) имеет ничтожную практическую значимость в выявлении локального рецидива.
4. МРТ органов малого таза показана для уточнения распространённости опухолевого процесса и может быть заменена в ранние сроки наблюдения ГС.

Личный вклад автора

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач, их экспериментально-теоретической и практической реализации до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

Автор принимал непосредственное участие в диагностическом (ГС, биопсия) и лечебном процессе (абляция ВИФУ) больных включенных в исследование, разработал алгоритм и осуществлял мониторинг пациентов после абляции простаты ВИФУ, провёл аналитическую, статистическую обработку и обобщение полученных результатов.

Публикации:

По теме диссертации опубликовано 16 научных работ, в том числе 5 в научных рецензируемых центральных периодических изданиях, рекомендованных ВАК РФ, 2 работы в зарубежных изданиях.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности:

Диссертация соответствует

- ✓ шифру специальности 14.01.23
- ✓ формуле специальности: урология – область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы (почек, мочеточников, мочевого пузыря, моченспускательного канала, предстательной железы, органов мошонки, полового члена), за исключением заболеваний, передающихся половым путем; совершенствование методов профилактики, ранней диагностики и лечения заболеваний органов мочеполовой системы будет способствовать сокращению сроков временной нетрудоспособности и восстановлению трудоспособности;
- ✓ области исследований согласно п. 2 о разработке и совершенствовании методов диагностики и профилактики урологических заболеваний.

Апробация работы:

Результаты проведенного исследования по теме диссертации доложены на:

- ✓ XII съезде Российского Общества Урологов 19 сентября 2012 года, г. Москва;
- ✓ VII съезде Российского Общества Онкоурологов, 3-5 октября 2012 г. Москва;

- ✓ The 4th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, 16-18 november 2012, Barcelona, Spain;
- ✓ VIII съезде Российского Общества Онкоурологов, 2-4 октября 2013 г. Москва;
- ✓ XIII съезде Российского Общества Урологов 6-8 ноября 2013 года, г. Москва;
- ✓ the 5th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers, 15-17 november 2013, Marseille, France;

Также результаты доложены на заседании кафедры урологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова 21.02.2014 года.

Внедрение результатов работы в практику:

Результаты исследования внедрены в клиническую практику отделений урологической клиники им. Р.М. Фронштейна (119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1). Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре урологии Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1).

Объем и структура работы:

Диссертация написана по классическому типу, изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, 2 приложений и списка литературы. Содержит 69 иллюстраций и 15 таблиц. Список литературы содержит 186 источников, из них отечественных — 47, зарубежных — 139.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования.

В урологической клинике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова за период с сентября 2003 по август 2011 года произведен 251 сеанс лечения ВИФУ 178 пациентам с гистологически верифицированным РПЖ. Случайным образом после применения условий исключения 97 из них вошли в группу ретроспективного анализа – группа «А».

114 сеансов выполнено в период с сентября 2011 года по сентябрь 2013 года. Эта группа пациентов оценивалась проспективно. С учетом критериев исключения 94 из них составили группу «В».

Исключены из исследования были пациенты со стадией заболевания Т3b и Т4, а так же с диссеминированным процессом, у которых ВИФУ терапия несёт паллиативный характер. Также не вошли в исследование пациенты, у которых ВИФУ был вторичным методом лечения после лучевой терапии, в связи с наличием грубых изменений в структуре простаты и сложностью оценки онкологических специфических показателей при наблюдении.

В предоперационное обследование рутинно входили клинический и биохимический анализы крови, определение уровня щелочной фосфатазы, коагулограмма, общий анализ и культуральное исследование мочи с определением чувствительности идентифицированных микроорганизмов к антибиотикам. Помимо оценки соматического статуса, особое внимание уделялось проведению ПРИ. Определение уровня ПСА производилось всем пациентам до сеанса и после сеанса ВИФУ, затем через 1 месяц, и далее каждые 3 месяца до 2 лет, затем ежегодно.

В группе «А» пациенты преимущественно страдали локализованной формой РПЖ – 78 человек, из них с низким, промежуточным и высоким онкологическим риском по d'Amico были 36, 28 и 14 соответственно. Местнораспространенная форма заболевания (стадия Т3а) наблюдалась у 19 пациентов. 36 пациентам в разное время после лечения при наличии

признаков биохимического рецидива проводилась ГТ длительностью не менее 3-х месяцев. 11 из них с исходной стадией Т3а, 16 с локализованной формой РПЖ высокого онкологического риска, 9 – промежуточной группы риска. Из всех пациентов этой группы после повторного сеанса ВИФУ было 18 человек.

В группе «В» у 76 пациентов был диагностирован локализованный РПЖ, у 18 ВИФУ-терапия выполнялась при стадии Т3а. Пациенты с локализованной формой заболевания согласно критериям d'Amico разделены на следующие группы онкологического риска: низкого – 27, промежуточного – 34, высокого – 15. 24 пациентам до лечения как минимум в течение 3-х месяцев проводилась ГТ, 14 со стадией Т3а и 10 – с локализованной формой РПЖ высокого онкологического риска. Из всех пациентов этой группы сеанс ВИФУ был повторным у 8 человек.

В группе «А» объём предстательной железы до лечения составлял от 8 до 62,3 см³, в среднем 25,4 см³. Средний возраст пациентов составил 66,5 лет (от 41 года до 82 лет). Средний уровень ПСА перед сеансом ВИФУ у пациентов без ГТ составлял 6,9 нг/мл, у больных с ГТ — 5,5 нг/мл.

В группе «В» объём предстательной железы до лечения составлял от 11 до 66 см³, в среднем 29,1 см³. Средний возраст пациентов составил 68,3 года (от 53 лет до 79 лет). Средний уровень ПСА до сеанса ВИФУ-терапии отличался в зависимости от проведения ГТ: у пациентов без ГТ составлял до сеанса ВИФУ 7,7 нг/мл, у больных с ГТ — 3,1 нг/мл. В группе «В» ТРУЗИ выполнялось до ТУР простаты, до сеанса абляции ВИФУ, спустя 7-10, 30 дней, затем через 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 и 24 месяцев от момента операции. Обычно исследование сочеталось с проведением доплерографического исследования и ГС. В группе «А» ГС выполнялось перед биопсией простаты.

Динамическая МРТ органов малого таза проводилась всем пациентам с исходным уровнем ПСА более 10 нг/мл, больным с подозрением на местнораспространённый и диссеминированный процесс, а так же некоторым пациентам с признаками биохимического рецидива перед контрольной

биопсией. 10 больным исследование проводилось после лечения ВИФУ при нормальном уровне ПСА перед контрольной биопсией. В плане обследования всем пациентам, претендовавшим на местное лечение с помощью ВИФУ, независимо от уровня ПСА сыворотки крови, выполнялось радионуклидное сканирование костей скелета.

Трансректальная полифокальная биопсия под ультразвуковым контролем выполнялась у всех пациентов для верификации диагноза до лечения и в качестве контрольной для выявления резидуального рака и диагностики рецидива после лечения ВИФУ в сроки от 4 до 12 месяцев. При сроке после операции более года биопсия выполнялась только в связи с повышением уровня ПСА более чем на 1,2 нг/мл относительно надира («штутгартский критерий» биохимического рецидива).

Существенным отличием выполнения биопсии, на наш взгляд сделавшим более совершенным процедуру забора биоптатов, была экстраполяция данных ГС на реальную ультразвуковую картину для прицельного забора ткани на исследование. Рандомизированная пункция различных отделов простаты выполнялась из 6–12 точек. Помимо забора образцов ткани из стандартных мест (основания, средней части и верхушки обеих долей) проводили биопсию периферических отделов простаты; в ряде случаев — пункцию переходной зоны.

Все биоптаты маркировались по локализации забора и соответственно подозрительным участкам, выявленным при ГС. Доступным для экстраполяции и прицельного забора мы считали объём ткани, подозрительной структуры по данным ГС, более 0,2 см³. Именно в таком случае производилась маркировка биоптата как подозрительного.

При биопсии до лечения ВИФУ гистологически обязательно оценивались: присутствие ПИН; степень опухоли (шкала Глисона); присутствие периневральной инвазии; сосудистая инвазия; иная патология (воспаление, фиброз). Особое внимание уделялось локализации РПЖ и объёму опухоли, корреляции этих данных с результатами ГС.

При биопсии после лечения ВИФУ обращали внимание на: отсутствие или наличие рака, при наличии – локализацию биопсийного образца в предстательной железе, градацию опухолевых клеток по шкале Глисона; отсутствие или наличие гиперплазированной или обычной ткани простаты, степень выраженности иных морфологических изменений (воспаление, фиброз, некроз).

Результаты исследования и их обсуждение.

В ходе исследования в клинике урологи Первого МГМУ им. И.М. Сеченова нами проведена оценка результатов лечения двух групп больных с применением как рутинных методов диагностики так и ГС. Группа «А» состояла из 97 больных со сроками послеоперационного наблюдения более двух лет. Данные были подвергнуты ретроспективному анализу, а ГС выполнялось на момент включения в группу. В группе «В» пациенты анализировались проспективно с дооперационным и последующим динамическим выполнением ГС. Всего в неё вошло 94 пациента, сроки наблюдения достигли двух лет после сеанса ВИФУ-терапии.

Nadir ПСА к 3 месяцам явился одним из определяющих прогностических факторов безрецидивного течения заболевания у пациентов, не получавших гормональную терапию. Интервалы nadir ПСА до 0,5 нг/мл, от 0,5 до 1,0 нг/мл и более 1,0 нг/мл соответствовали 60,4%, 24,2% и 15,4% пациентов, не получавших ГТ, в группе «А». По данным контрольной биопсии, частота обнаружения рака предстательной железы у этих пациентов составила 19,6%, 35,8% и 71,3%, соответственно (p менее 0,001). В группе «В» пациенты без ГТ пациенты распределились на интервалы по 58,2%, 23,8% и 18%. В биоптатах через 4,5-18 месяцев после ВИФУ морфология аденокарциномы выявлена в 24,3%, 34,2% и 81,8%. Таким образом, рецидив заболевания при nadir ПСА менее 0,5 нг/мл выявлялся менее чем в пятой части случаев у пациентов группы «А» и у четверти пациентов группы «В». Такое соотношение делает низкий уровень надипра прогностически

благоприятным признаком. Мы предполагаем, что большая частота выявления рецидива заболевания при надире ПСА менее 0,5 нг/мл и более 1,0 нг/мл в группе «В» связана с применением ГС при выполнении биопсии. При проведении гормональной терапии значение nadir ПСА нивелируется. В представленных группах пациентов оптимальным было значение, не превышавшее 0,5 нг/мл.

У пациентов с безрецидивным течением заболевания время удвоения ПСА было не менее 15 месяцев, а скорость прироста ПСА была не более 0,4 нг/мл/год. Данные производные ПСА рекомендуется рассматривать как дополнительные критерии для исключения локального рецидива заболевания и принятия решения о проведении биопсии.

Результаты ПРИ в определении показаний к дальнейшему обследованию пациентов не существенны, в связи с особенностями состояния предстательной железы после ВИФУ терапии и, как следствие, крайне низкой чувствительностью этого метода.

Возможность информативного ТРУЗИ во многом связана со степенью структурных изменений простаты, одним из признаков их выраженности можно считать объём простаты. Группа пациентов с большим объёмом простаты до операции потребует более пристального внимания после неё и привлечения всего доступного диагностического потенциала. ТРУЗИ не обеспечивает достаточного распознавания местных рецидивов РПЖ после ВИФУ терапии за исключением случаев явного роста опухоли, которая определялась не только при ТРУЗИ, но и при ПРИ.

Достоверно говорить о подозрении на рецидив РПЖ при использовании ЦДК возможно не раньше, чем через 1,5–4 месяца после операции.

Общепринятыми методами наблюдения пациентов после абляции простаты ВИФУ являются контроль уровня ПСА и его производных и результаты биопсии простаты, выполненной в плановом порядке или в связи с отрицательной динамикой ПСА.

В группе «А» контрольная биопсия в исследовании выполнялась под контролем ТРУЗИ и ЦДК в период наблюдения до 2-х лет, что является общедоступной методикой её выполнения. В группе «А» не было пациентов со сроком наблюдения менее 2-х лет, а наибольший срок достигал 8-ми лет. За это время пациентам ранее уже выполнялась биопсия простаты как плановые так и для исключения локального рецидива РПЖ под контролем ТРУЗИ и ЦДК, что является общедоступной методикой её выполнения. При включении в наше исследование всем пациентам выполнялось ГС и при наличии показаний – биопсия простаты под контролем ТРУЗИ с применением данных ГС.

Результаты биопсий выполнявшихся в этой группе пациентов до 2-х лет после операции сравнивались с результативностью биопсий в группе «В» того же интервала наблюдения. В группе «В» биопсия выполнялась с применением гистокарты, использовавшейся для повышения точности операции, предполагая, таким образом, её более высокую информативность.

Контрольные биопсии простаты проводились больным через 4–6 месяцев после лечения, не смотря на концентрацию ПСА и стадию процесса. В сроки от 6 до 24 месяцев при подозрении на развитие местного рецидива РПЖ части пациентов биопсии выполнялись повторно. Такое временное ограничение позволило составить сопоставимые и репрезентативные выборки пациентов для сравнительного анализа методов диагностики рецидива РПЖ.

Всего была выполнена контрольная биопсия из 654 точек у 97 пациентов группы «А» без ГС (в среднем 6,74 точки у 1 пациента), из 799 точек у 94 пациентов группы «В» с применением ГС (в среднем 8,5 точки у 1 пациента). Помимо этого выполнена биопсия с применением ГС части пациентов группы «А» в поздние сроки (более 2-х лет от операции) из 132 точек у 27 пациентов группы «А» (в среднем 4,87 точки у 1 пациента). Биопсийный материал маркировался по локализации забора и соответственно подозрительной зоне на гистокарте.

Учитывая вариативность объема простаты после воздействия ВИФУ с тенденцией к уменьшению и, как следствие, различное количество биоптатов с ограничением вплоть до 4-х локализаций (левая доля, правая доля, передняя часть, задняя часть), сопоставление результатов биопсии и ГС проводилось лишь по латеральности локализации рецидива. Также при сопоставлении оценивался объем ткани, подозрительной на неопластический процесс структуры. Учитывая данные ранее проведенных исследований о наименьшем объеме локуса РПЖ достоверно выявляемом при биопсии простаты и имеющем клиническое значение, а именно, от 0,2 см³, обнаруженный при ГС объем ткани подозрительной структуры менее такового рассматривался как отсутствие местного рецидива РПЖ.

Выполнение биопсии в срок до 4-х месяцев считается целесообразным, поскольку сохраняющиеся очаги некроза и выраженное воспаление тканей не позволяет достоверно дифференцировать наличие морфологических изменений клеточных структур неопластического характера. В более поздние сроки у всех больных в препаратах определялись участки склероза, соединительная ткань, воспалительная инфильтрация, аденокарцинома и гиперплазия простаты в большей или меньшей степени. Биоптат оценивался по процентному соотношению этих гистологических изменений, в заключении характеристики указывались в порядке убывания. При встречаемости гистологического варианта в менее чем 10% материала, он не упоминался как несущественный в структуре простаты.

Результаты гистологического исследования оценивались как по наличию или отсутствию аденокарциномы, так и по степени выраженности

Таблица 1. Варианты маркировки патоморфозов.

	Наличие	Отсутствие
Аденокарцинома	P1	P0
Гиперплазия	G1	G0
Фиброз	F1	F0
Некроз	N1	N0
Воспалительные изменения	B1	B0

других патоморфозов: гиперплазия, фиброз или некроз ткани простаты, а также воспалительные изменения в ней. В дальнейшем критически оценивалось несоответствие результатов гистологического исследования с гистокартой соответственно преобладающим изменениям в ткани. Варианты патоморфозов маркировались как указано в таблице 1.

Зона простаты (секстант или квадрант) с выявленным при ГС участком измененной структуры любого объёма оценивался как подозрительный (ГС1). Отсутствие таковых участков делало зону соответственно неподозрительной (ГС0). Также у ряда пациентов, некоторые зоны простаты были недоступны для выполнения корректного анализа структуры в связи с наличием массивных кальцинатов (более 5 мм), или диффузного скопления мелких, искажающих ультразвуковой сигнал (ГС2).

Данные ГС в группе «В» оказались: ГС0 в 328 участках, ГС1 в 471 участках. По гистологическим характеристикам: P1 – 73, P0 – 728, I1 – 276, G0 – 523, Ф1 – 472, Ф0 – 327, H1 – 137, H0 – 662, B1 – 231, B0 – 568.

При расчёте чувствительность ГС составила 93,4% (без учёта результатов ГС2 - 95,5%), специфичность – 44,7% (без учёта результатов ГС2 - 45,0%). ОИЦ – 1,5% (без учёта результатов ГС2 - 0,7%), ППЦ – 14,4% (без учёта результатов ГС2 - 16,1%).

В группе «А» 31 пациенту биопсия выполнялась в связи с признаками биохимического рецидива в сроки превышающие 2 года после лечения. Вероятно, структурные изменения ткани простаты у этой группы пациентов, затрудняющие визуализацию и получение неискажённых ультразвуковых данных, привели к снижению чувствительности ГС до 63,5% и специфичности до 70,6%. Однако, при субъективном анализе данных и исключении искажённых зон чувствительность (85%) и специфичность (80,4%) методики становится сопоставимой с результатами полученными в группе В. В биоптатах из исключённых зон также выявлялись раковые клетки, их исключение из рассмотрения привело бы к упущению локального рецидива РПЖ у 4 пациентов из 13, что составляет 13% от общего числа

пациентов. При этом зависимость результативности исследования от объёма подозрительной структуры в этой группе пациентов отсутствовала.

Таким образом, аденокарцинома обнаружена в 73 биоптатах, взятых у 18 пациентов (19,1%); гиперплазия простаты в 276 биоптатах, взятых у 55 пациентов (58,5%); замещение ткани простаты соединительной отмечено в 472 биоптатах, взятых у 78 пациентов (83%); некроз выявлен в 237 биоптатах, взятых у 49 пациентов (52,1%); воспалительные изменения в ткани простаты наблюдались в 231 биоптате, взятом у 48 пациентов (51,1%).

До полугода после сеанса абляции превалируют воспалительно-некротические изменения, свыше этого срока выражен рубцово-склеротический патоморфоз.

Следует остановиться на ограничениях в интерпретации полученных нами результатов. В первую очередь, не существует гистологического стандарта оценки ткани простаты после ВИФУ, поэтому результаты ГС сравнивались только с данными обычной биопсии. Ошибка в несколько миллиметров при биопсии могла привести к тому, что в ГС1 участке (структура ткани является подозрительной на наличие неопластического процесса по результатам ГС) при морфологическом исследовании не находили аденокарциному. Биоптаты после ВИФУ обычно очень тонкие и фрагментированные, их гистологическая оценка затруднена по сравнению с обычными биоптатами, некоторые локусы рака в ГС1 участках могли быть завуалированы. С другой стороны, некоторые участки резидуального рака могли быть пропущены и по данным ГС, и по данным биопсии, в результате чего диагностическая ценность ГС может быть завышена. Однако, исследование всей простаты после ВИФУ (как это делается после РПЭ) невозможно. Отсюда получается, что сравнение данных случайной биопсии и биопсии с применением ГС является единственным вариантом оценки эффективности ГС. Несмотря на все вышесказанное, на сегодняшний день биопсия является основным достоверным методом диагностики и РПЖ и его рецидива.

Для выявления местных рецидивов РПЖ после ВИФУ помимо ГС могут использоваться и другие методы визуализации. ЦДК, энергетический доплер могут использоваться для проведения прицельных биопсий васкуляризованных участков. Однако, патологическая васкуляризация при местных рецидивах РПЖ отмечается лишь в 30-40% случаев. Использование ТРУЗИ с ультразвуковыми контрастными веществами в комбинации с ЦДК или энергетическим доплером повышает чувствительность диагностики РПЖ у первичных больных. Однако, несмотря на многообещающие ранние результаты, ультразвуковой контраст до сих пор не нашел широкого применения в клинической практике в основном из-за высокой стоимости и длительного времени исследования. Опыт применения ультразвуковых контрастных веществ у пациентов, перенесших лечебное воздействие, не показал значимой эффективности и преимуществ перед рутинными методиками. Динамическая МРТ с контрастным усилением и применением функциональных методик (спектроскопия, диффузионный режим) может более четко выявлять рецидивы РПЖ. Однако, объём выявляемых локусов также имеет решающее значение и локусы объёмом до 0,2 см³ для этого исследования достоверно не различимы. Для больших объёмов результативность ГС сопоставима с томографией.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что биоптаты, взятые из ГС1 (структура ткани является подозрительной на наличие неопластического процесса по результатам ГС) участков объёмом более 0,2 см³ в 87-93% случаев будут содержать раковые клетки. При сравнении результативности трансректальной биопсии простаты под УЗ-контролем и с применением ГС выявляемость рецидива РПЖ при первичной биопсии после ВИФУ-терапии в 1,9 раза выше в последнем случае. Практический вывод заключается в том, что из участков подозрительной структуры объёмом более 0,2 см³, выявленных при ГС обязательно производить забор биоптатов. При этом следует помнить, что участки ГС1 (структура ткани является подозрительной на наличие неопластического

процесса по результатам ГС) меньшего объёма могут в половине случаев также содержать раковые клетки, однако, клиническая их значимость не поддаётся оценке. Отсутствие подозрительных участков при ГС более 0,2 см³ и уровень ПСА менее 1,0 нг/мл делают вероятность локального рецидива РПЖ ничтожной, что может являться основанием для отказа как от других визуализирующих методов (динамической МРТ, ПЭТ) так и от рутинной контрольной биопсии простаты у данной группы пациентов и считать течение заболевания безрецидивным, требующим дальнейшего наблюдения по общепринятой схеме.

Таким образом, мы считаем, что больные после ВИФУ терапии должны подвергаться динамическому наблюдению согласно следующему алгоритму, позволяющим повысить эффективность выявления рецидива РПЖ и, как следствие, улучшить результаты лечения этих пациентов (рисунок 1). Через 3 и 6 месяцев больному определяется уровень ПСА,

Алгоритм обследования больных РПЖ после лечения ВИФУ



* Рост ПСА, nadir ПСА более 0,5 нг/мл, гиперваскулярные участки при ЦДК, подозрительная ткань при ГС в объёме более 0,2 см³

Рисунок 1. Алгоритм обследования больных РПЖ после лечения ВИФУ.

выполняется ПРИ, ТРУЗИ с цветовым доплеровским картированием, ГС. При ПСА менее 1,2 нг/мл, отсутствии кровотока в простате и ткани подозрительной структуры при ГС от биопсии можно воздержаться. В случае обнаружения подозрительных факторов: нарастающая динамика роста ПСА (время удвоения ПСА менее 1,5 лет, скорость прироста ПСА более 0,7 нг/мл/год), уровень пад¹г ПСА к 3 месяцам более 0,5 нг/мл, наличие зон патологического усиления кровотока или участков ткани простаты, подозрительной на неопластический процесс структуры при ГС, показано выполнение биопсии предстательной железы (не ранее 4-х месяцев после ВИФУ терапии). Выполнение МРТ в мониторинге оправдано у пациентов с подозрением на местно-распространённую стадию заболевания или высоким онкологическим риском изначально, лишь перед контрольной биопсией при планировании в дальнейшем повторного сеанса ВИФУ. Перед проведением контрольной биопсии целесообразно выполнение ГС. Выявление при ГС участков ткани простаты, подозрительной на неопластический процесс структуры объёмом более 0,2 см³, служит ориентиром для выполнения прицельной полифокальной биопсии предстательной железы. Выполнение ТРУЗИ и ПРИ целесообразно не ранее 3–4,5 месяцев после ВИФУ. Использование МРТ для диагностики местного рецидива после ВИФУ у больных без ГТ при низком уровне ПСА и отрицательных данных ТРУЗИ и ГС нецелесообразно. ПРИ целесообразно в связи с простотой исследования и возможностью получения клинически важных результатов в плане распространённости процесса у больных с местно-распространёнными формами.

У больных, получающих ГТ, в случае необходимости диагностики местного рецидива целесообразно делать контрольную биопсию с применением ГС.

В таблице 2 приведены сводные данные по чувствительности и специфичности всех методов мониторинга, применявшихся в нашем

исследовании. Необходимо отметить, что МРТ выполнена 27 пациентам из 191.

Метод исследования	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПРИ	5,2	44,5
ПСА	86,7	56,2
ТРУЗИ	9,2	52,7
ТРУЗИ + ЦДК	44,3	55,1
ГС	93,4	86,5
МРТ	67,4	89,5

Наиболее значимыми методами, определяющими показания к биопсии и дальнейшему обследованию, являются *padig* ПСА более 0,5 нг/мл, рост уровня ПСА, гиперваскулярные участки при ЦДК, наличие зон подозрительной структуры при ГС объёмом более 0,2 см³.

Наибольшими чувствительностью и специфичностью обладают определение уровня ПСА, эхоплерография, МРТ и ГС.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность ГС в ранней (в течение первых двух лет наблюдения) диагностике местного рецидива рака предстательной железы после лечения ВИФУ составила 93,4%, специфичность – 87% при объёме ткани подозрительной структуры выявленной при исследовании более 0,2 см³. При наблюдении более двух лет после лечения ВИФУ чувствительность ГС составила 63,5%, специфичность – 70,6% вне зависимости от объёма ткани подозрительной структуры выявленной при исследовании.

2. Такие методы наблюдения как ПРИ и ТРУЗИ имеют низкие показатели чувствительности и специфичности (6,1% и 47,1% для ПРИ, 9,2% и 52,7% для ТРУЗИ, соответственно) в диагностике рецидива РПЖ после абляции ВИФУ. Мониторинг концентрации ПСА (*padig* ПСА к 3 месяцам,

динамика изменения концентрации ПСА и его производных) имеет большое значение в раннем выявлении рецидива после ВИФУ-терапии простаты. Высокий уровень psa ПСА и рост ПСА и его производных с течением времени — важные прогностические факторы.

3. Применение ГС в ранней (в течение первых 2-х лет) диагностике локального рецидива РПЖ после абляции ВИФУ при наличии признаков биохимического рецидива в 1,9 раза повышает результативность выполняемых биопсий.

4. ГС необходимо включить в стандартную диагностику местного рецидива РПЖ у больных после лечения ВИФУ перед выполнением биопсии. МРТ не имеет серьёзных преимуществ по сравнению с ГС в раннем (в течение первых 2-х лет после операции) выявлении местного рецидива после лечения ВИФУ.

5. Использование ГС, ЦДК, ПРИ, ТРУЗИ, определение концентрации ПСА, контрольной биопсии в ранние сроки после операции (до 3 месяцев) нецелесообразно в связи с невозможностью достоверной интерпретации получаемых данных.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Через 3 и 6 месяцев после ВИФУ-терапии больному необходимо определять уровень ПСА, выполнять ПРИ, ТРУЗИ с ЦДК, УЗИ и ГС. При нарастающей динамике роста ПСА, psa ПСА выше 0,5 нг/мл, наличии кровотока при ЦДК и подозрительных участков при ГС объёмом более 0,2 см³ показано выполнение прицельной полифокальной биопсии предстательной железы.

2. МРТ необходимо осуществлять лишь для уточнения распространённости опухолевого процесса.

3. МРТ для уточнения наличия или отсутствия местного рецидива в ранние сроки после лечения ВИФУ может быть заменена ГС.

4. Наиболее значимыми методами, определяющими показания к биопсии и дальнейшему обследованию, являются тенденция к повышению уровня

ПСА и его производных, гиперваскулярные участки при ЦДК и подозрительной структуры при ГС.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аляев Ю.Г., Безруков Е.А., Амосов А.В., Чалый М.Е., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук: 10-летний опыт применения. // Материалы VII Конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 3-5 октября 2012 года). - 2012. - С. 25-26.
2. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Гистосканирование как метод мониторинга пациентов после ВИФУ – абляции предстательной железы. / Материалы VII конгресса Российского общества урологов (Москва, 3-5 октября 2012 г.). - 2012. - С. 38.
3. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Гистосканирование в ранней диагностике рака предстательной железы. // Материалы VII Конгресса Российского общества онкоурологов (Москва, 3-5 октября 2012 года). - 2012. - С. 39.
4. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. HISTOSCANNING в ранней диагностике рака предстательной железы. // Материалы XII Съезда Российского общества урологов (Москва, 18-21 сентября 2012 г.). - 2012. - С. 288.
5. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Биопсия простаты под HISTOSCANNING контролем. // Материалы XII Съезда Российского общества урологов (Москва, 18-21 сентября 2012 г.). - 2012. - С. 288.
6. Глыбочко П.В., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Роль гистосканирования в мониторинге больных раком предстательной железы после ВИФУ абляции. // Материалы XII Съезда Российского общества урологов (Москва, 18-21 сентября 2012 г.) - 2012. - С. 331.

7. Безруков Е.А., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М.. Лечение больных раком простаты высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (ВИФУ). Девятилетний опыт. // *Материалы XII Съезда Российского общества урологов (Москва, 18-21 сентября 2012 г.)* - 2012. - С. 338.
8. Глыбочко П.В., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Гистосканирование (Histoscanning) у пациентов после ВИФУ абляции простаты. / *Фундаментальная и практическая урология. Научно-практическая конференция (Москва, 27-28 марта 2012 г.)*. - 2012. - С. 41-42.
9. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Опыт применения аппарата Histoscanning в ранней диагностике рака предстательной железы. / *«Онкоурология», №1, 2012 г.* - С. 64-68.
10. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Применение аппарата Histoscanning в диагностике рецидива рака простаты после ВИФУ-абляции. / *«Медицинский алфавит, Радиология», №5, 2012 г.* - С. 39-42.
11. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Опыт применения аппарата Histoscanning в диагностике рецидива рака предстательной железы после ВИФУ абляции. / *«Онкоурология», №2, 2012 г.* - С. 72-76.
12. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью аппарата Histoscanning. / *«Ультразвуковая и функциональная диагностика», №2, 2012 г.* - С. 74-79.
13. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Кудрявцев Ю.В., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Ранняя диагностика рака предстательной железы с помощью аппарата Histoscanning. / *«Урология», №5, 2012 г.* - С. 70-77.

14. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Обухов А.А. Опыт применения аппарата Histoscanning в диагностике рецидива рака предстательной железы после ВИФУ абляции. / «Уральский медицинский журнал», №4, 2012 г. - С. 110-114.
15. PV Glybochko, YG Alyaev, AV Amosov, GE Krupinov, AA Obukhov, TM Ganzha. Histoscanning in monitoring of patients after prostate HIFU-ablation. / Materials of the 4th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers' (EMUC 2012, 16-18 november, 2012, Barcelona, Spain).
16. PV Glybochko, AV Amosov, GE Krupinov, AA Obukhov, TM Ganzha. Histoscanning in diagnosing prostate cancer relapse after HIFU-ablation. / Materials of the 5th European Multidisciplinary Meeting on Urological Cancers' (EMUC 2013, 15-17 november, 2013, Marseille, France).

СПИСОК СОКАЩЕНИЙ

ВИФУ (High Intensity Focused Ultrasound) — высокоинтенсивный фокусированный ультразвук

ГС — гистосканирование

ГТ — гормональная терапия

МГМУ — Московский государственный медицинский университет

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПИН — простатическая интраэпителиальная неоплазия

ПРИ — пальцевое ректальное исследование

ПСА — простатический специфический антиген

ПЦОР — прогностическая ценность отрицательного результата

ПЦПР — прогностическая ценность положительного результата

РПЖ — рак предстательной железы

РПО — радикальная простатэктомия

ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование

ЦДК - цветное доплеровское картирование

Подписано в печать 2.07.2014 г.

Формат А5

Печать цифровая.

Тираж 100 Экз. Заказ № 4913

Типография ООО “Ай-клуб” (Печатный салон МДМ)

119146, г. Москва, Комсомольский пр-кт, д.28

Тел. 8-495-782-88-39