

УДК 616.65-006.6-072.1-089

ПРЕДИКТОРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОБСТРУКЦИИ ВЕЗИКОУРЕТРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА ПОСЛЕ HIFU-АБЛАЦИИ, ВЫПОЛНЕННОЙ ПО ПОВОДУ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРОСТАТЫ

Р.Н. Фомкин, В.М. Попков, Т.В. Шатылко,

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского»

Фомкин Роман Николаевич – e-mail: rnfomkin@mail.ru

Цель: оценка факторов, потенциально влияющих на развитие инфравезикальной обструкции после высокоинтенсивной ультразвуковой абляции по поводу локализованного рака предстательной железы. Методы: в ретроспективный анализ включены пациенты со сроком наблюдения после HIFU-абляции от 1 года. Результаты: среднее время наблюдения для 275 проанализированных пациентов составило 24±1,0 месяц. Инфравезикальная обструкция развивалась у 79 пациентов (25,1%), у 19 из которых отмечались повторные эпизоды ИВО. Период до развития инфравезикальной обструкции составлял в среднем 11,2±1,3 месяца. Причиной инфравезикальной обструкции являлись склероз шейки мочевого пузыря, некроз простаты, дистальный стеноз и стриктура уретры в 64 (81%), 24 (30,4%), 13 (16,5%) и 10 (12,7%) случаях соответственно. Возраст на момент проведения HIFU-абляции был единственным фактором, в значительной степени ассоциированным с развитием инфравезикальной обструкции (p=0,021). У пациентов с рецидивирующей инфравезикальной обструкцией главной причиной её был склероз шейки мочевого пузыря. Встречаемость рецидивирующей обструкции значительно снижалась по мере увеличения объёма резецированной перед HIFU-абляцией ткани (p=0,031).

Ключевые слова: рак простаты, HIFU, инфравезикальная обструкция.

Objective: To assess factors potentially affecting the development of bladder outlet obstruction after high-intensity ultrasound ablation for localized prostate cancer. Methods: In a retrospective analysis included patients with a follow after HIFU-ablation of 1 year. Results: The mean follow analyzed for 275 patients was 24±1,0 months. Bladder outlet obstruction developed in 79 patients (25,1%), 19 of whom had recurrent episodes of IVO. Period before the development of bladder outlet obstruction averaged 11,2±1,3 months. Were cause bladder outlet obstruction Bladder neck sclerosis, prostate necrosis distal urethral stricture and stenosis of 64 (81%) 24 (30,4%) 13 (16,5%) and 10 (12,7%) cases, respectively. Age at the time of HIFU-ablation was the only factor that is largely associated with the development of bladder outlet obstruction (p=0,021). In patients with recurrent bladder outlet obstruction Glan cause it was the bladder neck sclerosis. The incidence of recurrent obstruction was significantly reduced by increasing the volume of the resected before HIFU-tissue ablation (p=0,031).

Key words: prostate cancer, HIFU, bladder outlet obstruction.

Введение

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) – минимально инвазивная терапия для рака предстательной железы. Эффективность и побочное влияние данной процедуры неоднократно освещались в нескольких крупных исследованиях [1–5]. Наиболее частым побочным эффектом является развитие инфравезикальной обструкции после HIFU-абляции [6]. Обструкция в ближайший послеоперационный период связана главным образом с отёком обработанных тканей [7]. Как правило, при этом устанавливается уретральный или надлобковый катетер до купирования отёка [8]. Обструкция, которая случается после этого начального периода, вызывается отхождением некротических масс, или рубцеванием [9]. До 1/3 этих пациентов требуют последующих трансуретральных вмешательств. Это воспринимается как главный недостаток методики, которая в остальном имеет благоприятный профиль осложнений [10]. Chaussy и Thuroff (2003) [11] разработали методику комбинированной трансуретральной резекции и HIFU-абляции простаты. Они, как и Vallancien et

al. [12], при использовании такой методики отмечали значительное уменьшение времени дренирования мочевого пузыря и, впоследствии, меньшую сумму IPSS. Положительный эффект этого комбинированного лечения на частоту развития инфравезикальной обструкции был продемонстрирован Poissonnier et al. [13], хотя 6% пациентов в их исследовании ещё требовали трансуретральной коррекции стеноза в период послеоперационного наблюдения.

Цель исследования: изучение возможных факторов, влияющих на риск инфравезикальной обструкции после HIFU. Другой целью был анализ распределения зон обструкции и детальное описание процедур, применяемых для её ликвидации.

Материал и методы

Критерии включения. Все пациенты, включённые в это исследование, подвергались HIFU-абляции с использованием аппарата Ablatherm (EDAP, Франция) по поводу рака предстательной железы с 2009 по 2014 год. Критерием включения был локализованный рак простаты,

подтвержденный при биопсии, без предшествовавшего лечения, кроме неoadъювантной гормональной терапии в некоторых случаях. Все пациенты подписали форму информированного согласия при включении в исследование. Все пациенты, включенные в анализ, наблюдались, как минимум, в течение года после последнего сеанса HIFU.

Оценка состояния пациентов при последующем наблюдении включала в себя трансректальное ультразвуковое исследование, пальцевое ректальное исследование, определение уровня PSA и измерение объема остаточной мочи и проводилась каждые три месяца в первый год наблюдения и каждые шесть месяцев в последующем. Чтобы установить факт возникшей инфравезикальной обструкции, эти параметры оценивались комплексно при каждой явке пациента. Помимо этого, пациенты опрашивались о любых проявлениях инфравезикальной обструкции, о дате и характере любого хирургического вмешательства с помощью почтовой связи.

Классификация инфравезикальной обструкции. Все случаи инфравезикальной обструкции были разделены на следующие её виды: склероз шейки мочевого пузыря, некроз простаты, дистальный стеноз вблизи наружного сфинктера и стриктура уретры.

Операции, использовавшиеся по поводу инфравезикальной обструкции, были отмечены и включали в себя эндуретротомию, трансуретральную инцизию шейки мочевого пузыря и/или трансуретральную резекцию предстательной железы.

Оцененные параметры. Следующие параметры оценивались как независимые факторы развития инфравезикальной обструкции: группа риска рецидива, возраст, объем простаты до HIFU, объем обработанной при HIFU ткани, соотношение объема обработанной ткани к объему простаты, объем трансуретральной резекции, соотношение объема резецированной ткани к первоначальному объему простаты. Стратификация риска рецидива проводилась в соответствии с рекомендациями Американского объединённого онкологического комитета (AJCC): низкий риск – клиническая стадия T2a или меньше, 6 баллов Gleason или меньше, PSA 10 нг/мл или меньше; промежуточный риск – клиническая стадия T2b или меньше, 7 баллов Gleason и/или уровень PSA от 10,1 до 20 нг/мл; высокий риск – 7 баллов Gleason или больше и/или уровень PSA больше 20,1 нг/мл. Кроме того, оценивался факт осуществления трансуретральной резекцией перед HIFU и интервал между этими вмешательствами. Наконец, пациенты с несколькими эпизодами инфравезикальной обструкции были проанализированы дополнительно. Статистический анализ. Статистический анализ производился с помощью SPSS v.15. Параметрический t-тест использовался для количественных переменных, а для непараметрических данных применялся U-тест Манна-Уитни. Категорические переменные сравнивались с помощью теста хи-квадрат (критерий согласия Пирсона). Значения p менее 0,05 считались статистически значимыми.

Результаты исследования

Критериям включения соответствовали 275 пациентов, они и были доступными для детального анализа. Все пациенты подвергались комбинированной трансуретральной

резекции и HIFU-абляции простаты. Из 275 пациентов 53 пациента имели инцидентальный рак предстательной железы (с объемом более 40 см³), выявленный при трансуретральной резекции перед HIFU, а остальным пациентам TUR проводилась непосредственно в день HIFU-абляции. Средний возраст пациентов составил 68,2±7,0 лет, средний период наблюдения после HIFU составил 24±1,0 месяц. По определению AJCC 167 пациентов (53%) имели низкий риск рецидива рака, 115 (37%) имели промежуточный риск, 33 (10%) относились к группе высокого риска. Инфравезикальная обструкция во время послеоперационного наблюдения развивалась у 79 пациентов (25,1%), у всех из них – после первого сеанса HIFU-абляции. Несколько эпизодов ИВО отмечали 19 из 79 пациентов, их количество составило от 2 до 7. У 7 пациентов повторные эпизоды ИВО отмечались после 2-го сеанса HIFU-абляции. У некоторых пациентов инфравезикальная обструкция развивалась в нескольких локализациях между шейкой мочевого пузыря и постсфинктерной уретрой. Самым частым местом обструкции была шейка мочевого пузыря. Обструкция некротическими массами составляла 30,4% первых эпизодов ИВО и была менее характерна для пациентов с множественными эпизодами. Распределение случаев инфравезикальной обструкции по количеству эпизодов и локализации дано в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1.
Встречаемость и локализация обструкции

Эпизоды (n)	Стриктура уретры	Некроз простаты	Дистальный стеноз вблизи сфинктера	Склероз шейки мочевого пузыря	Всего
1	10 (12,7%)	24 (30,4%)	13 (16,5%)	64 (81%)	79
2	1 (5,3%)	2 (10,6%)	1 (5,3%)	19 (100%)	19
3	-	2 (18,2%)	-	11 (100%)	11
4	1 (16,7%)	-	1 (16,7%)	6 (100%)	6
5	-	-	-	1 (100%)	1
6	-	-	-	1 (100%)	1
7	-	-	-	1 (100%)	1

Среднее время до возникновения первого эпизода ИВО составило 11,2±1,3 месяца. Статистически значимой разницы по времени до развития эпизода ИВО в зависимости от факта проведения трансуретральной резекции простаты перед HIFU не подтверждено (p=0,440) (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.
Результаты анализа факторов, предрасполагающих к инфравезикальной обструкции после HIFU (средние значения)

Фактор	Нет обструкции	Обструкция	P
Возраст (в годах)	68,2	70,3	0,021
Объем простаты (см ³)	28	29	0,551
Объем ткани, обработанный HIFU (см ³)	34,7	33,8	0,641
Обработанный объем / объем простаты (%)	140	136	0,677
Масса резецированной ткани (г)	17,5	19,1	0,454
Резецированная ткань / объем простаты (%)	61	57	0,688

При стратификации по группе риска 39 (23,4%) из 128, 30 (26,1%) из 85 и 10 (30,3%) из 23 пациентов в группе низкого, промежуточного и высокого риска, соответственно приобретали инфравезикальную обструкцию после HIFU. Никакой статистической разницы между группами риска в этом плане не обнаружено ($p=0,668$).

Более пожилой возраст на момент HIFU-абляции был ассоциирован со значительно более высокой частотой инфравезикальной обструкции ($p=0,021$). Объём простаты до HIFU, отношение обработанного объёма к объёму простаты до HIFU, объём резецированной ткани, отношение объёма резецированной ткани к объёму простаты перед HIFU не были независимыми предикторами развития обструкции.

Инфравезикальная обструкция развивалась у 25,7% пациентов, которым проводилась только HIFU-абляция простаты. Статистически значимой разницы в частоте развития инфравезикальной обструкции между пациентами, которые подвергались трансуретральной резекции в один день с HIFU-абляцией (24,8%), менее чем через три месяца до HIFU (29,7%) и более чем через 3 месяца до HIFU (12,5%) не обнаружено ($p=0,615$).

Информация о 60 пациентах, у которых инфравезикальная обструкция наблюдалась однократно, сравнивалась с информацией о пациентах с повторно отмечавшимися эпизодами, вплоть до 7 раз. Никакой разницы не было отмечено при стратификации этих пациентов по группам онкологического риска ($p=0,431$). Развитие множественных эпизодов инфравезикальной обструкции не было ассоциировано со «спасительным» лечением (гормональная терапия, дистанционная лучевая терапия; $p=0,681$).

Значительно меньшая частота повторной инфравезикальной обструкции наблюдалась при большем соотношении трансуретрально резецированной ткани к изначальному объёму простаты ($p=0,031$). Возраст, объём простаты до HIFU, обработанный при HIFU объём ткани, соотношение обработанного объёма и изначального объёма, а также объём резецированной ткани не были независимыми предикторами развития обструкции (таблица 3).

ТАБЛИЦА 3.

Результат анализа факторов, определяющих единичные и множественные эпизоды инфравезикальной обструкции после HIFU (средние значения)

Фактор	Однократная обструкция	Рецидивирующая обструкция	P
Возраст (в годах)	70,2	70,6	0,834
Объём простаты (см ³)	28,8	28,6	0,834
Объём ткани, обработанный HIFU (см ³)	34	33,2	0,865
Обработанный объём / объём простаты (%)	133	150	0,510
Масса резецированной ткани (г)	20,3	10,3	0,073
Резецированная ткань / объём простаты (%)	60	34	0,031

Обсуждение

Рассматривая преимущества комбинации трансуретральной резекции и HIFU простаты, не следует забывать о

том, что резекция привносит дополнительный риск осложнений к практически неинвазивной процедуре, которой является HIFU-абляция. Poissonnier et al. [13] опубликовали результаты исследования, по данным которого пациенты, подвергавшиеся только HIFU на аппарате Ablatherm, имели частоту инфравезикальной обструкции намного выше (31%), чем пациенты, которым проводилось лечение в комбинированном режиме (6%). К похожему заключению пришли Chaussy и Thuroff [11], которые показали уменьшение риска инфравезикальной обструкции с 27 до 8% при комбинированном ТУР/HIFU. Наоборот, наш анализ не показал статистически значимых различий в частоте формирования инфравезикальной обструкции в период послеоперационного наблюдения между пациентами с предшествовавшей ТУРП (24,8%) или без неё (25,7%). Такие отличия могут объясняться более длительным периодом наблюдения в нашем исследовании (средний – 24 месяца) по сравнению с исследованиями Poissonnier et al. [13] (27 месяцев) и Chaussy и Thuroff [11] (18,7 месяца).

Некротические массы вызывают до 30% случаев первичной инфравезикальной обструкции, но имеют гораздо меньшее значение у пациентов с неоднократными эпизодами. Это объясняется тем, что первым эффектом воздействия HIFU является некроз простаты. Часть некротических масс отторгается и может вызвать обструкцию, если они не удаляются самостоятельно во время мочеиспускания. Отсроченным эффектом HIFU является рубцовый процесс; 81% пациентов с первичным эпизодом инфравезикальной обструкции и 100% пациентов с множественными эпизодами имели склероз шейки мочевого пузыря. Только у 16% отмечалось рубцевание ткани вблизи уретрального сфинктера. Это можно считать важной находкой, так как склероз шейки мочевого пузыря корректируется достаточно просто при помощи трансуретральной инцизии, в то время как склероз вблизи сфинктера требует более сложных процедур, влекущих за собой потенциальный риск недержания мочи [1,10].

Perrotte et al. [15] указали на существенное уменьшение отхождения некротических масс при помещении в уретру катетера с циркулирующей тёплой жидкостью. После радикальной простатэктомии стриктуры уретры случаются у 2,7–25,7% пациентов, и развиваются они, как правило, вблизи шейки мочевого пузыря [6]. Частота инфравезикальной обструкции после брахитерапии по данным Zelefsky et al. [16] составляет 12%. Самый низкий риск инфравезикальной обструкции (2%), по данным литературы, наблюдается после дистанционной лучевой терапии. Недавнее исследование Berge et al. [17] показало частоту инфравезикальной обструкции, потребовавшей выполнения трансуретральной резекции простаты или инцизии шейки мочевого пузыря у 6,8% и 10,1% пациентов после дистанционной лучевой терапии и активного наблюдения соответственно.

HIFU – привлекательная методика минимально инвазивного лечения специально отобранных пациентов с раком предстательной железы. Риск инфравезикальной обструкции не ограничил нашего энтузиазма в отношении этого вида терапии, потому что она достаточно легко

корректируется. Так или иначе, лучшее понимание предиктивных по отношению к ИВО факторов может помочь снизить этот риск и формировать у пациентов адекватные ожидания в плане возможных осложнений.

Заключение

В нашем исследовании встречаемость инфравезикальной обструкции после HIFU-абляции статистически значимо ассоциировалась с более пожилым возрастом. Неожиданным образом трансуретральная резекция простаты перед HIFU не была независимым фактором для предотвращения инфравезикальной обструкции в период послеоперационного наблюдения. Тем не менее, множественные эпизоды инфравезикальной обструкции можно предотвратить путём более обширной трансуретральной резекции тканей перед HIFU-абляцией.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. Т. 9. № 2. С. 314-320.
Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I. Vozmozhnosti prognozirovaniya retsidiva raka prostaty posle HIFU-ablatsii s pomoschyu matematicheskogo modelirovaniya. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2013. T. 9. № 2. S. 314-320.
2. Фомкин Р.Н., Глыбочко П. В., Попков, В.М. Лечение рака простаты у больных пожилого и старческого возраста высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. Клиническая геронтология. 2011. № 9-10. С. 27-33.
Fomkin R.N., Glybochko P. V., Popkov, V.M. Lechenie raka prostaty u bolnykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta vysokokintensivnyim sfokusirovannym ultrazvukom. Klinicheskaya gerontologiya. 2011. № 9-10. S. 27-33.
3. Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков, В.М. и соавт. Патоморфоз рака простаты при лечении высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Онкоурология. М. 2013. № 1. С. 55-62.
Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov, V.M. i soavt. Patomorfoz raka prostaty pri lechenii vysokokintensivnyim sfokusirovannym ultrazvukom (HIFU). Onkourologiya. M. 2013. № 1. S. 55-62.
4. Фомкин Р.Н., Попков, В.М., Блюмберг Б.И. Сравнительная оценка послеоперационных осложнений после однократной и повторной HIFU-абляции локализованного рака простаты. Медицинский вестник Башкортостана. Уфа: Изд-во ГБОУ ВПО БГМУ, 2013. Т. 8. № 2. Март-апрель. С. 222-226.
Fomkin R.N., Popkov, V.M., Blyumberg B.I. Sravnitel'naya otsenka posleoperatsionnykh oslozhneniy posle odnokratnoy i povtornoy HIFU-ablatsii lokalizovannogo raka prostaty. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. Ufa: Izd-vo GBOU VPO BGMU, 2013. T. 8. № 2. Mart-aprel. S. 222-226.
5. Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Применение робота HIFU в лечении рака простаты. Уральский медицинский журнал. Екатеринбург. 2012. № 3 (95). С. 48-52.
Fomkin R.N., Blyumberg B.I. Primenenie robota HIFU v lechenii raka prostaty. Uralskiy meditsinskiy zhurnal. Ekaterinburg. 2012. № 3 (95). S. 48-52.
6. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU абляции. Саратовский научно-медицинский журнал. Саратов. 2013. Т. 9. № 1. С. 116-121.
Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I. Prognosticheskie faktory v otsenke effektivnosti rezultatov lecheniya bolnykh lokalizovannym rakom prostaty s pomoschyu HIFU ablatsii. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. Saratov. 2013. T. 9. № 1. S. 116-121.
7. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Постоперационный мониторинг простатоспецифического антигена (PSA) после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Саратовский научно-медицинский журнал. Саратов. 2012. Т. 8. № 4. С. 1001-1007.
Popkov V.M., Fomkin R.N., Blyumberg B.I. Postoperatsionnyy monitoring prostatospetsificheskogo antigena (PSA) posle lecheniya vysokokintensivnyim sfokusirovannym ultrazvukom (HIFU). Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. Saratov. 2012. T. 8. № 4. S. 1001-1007.
8. Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков, В.М. и др. Патоморфоз рака простаты при лечении высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Онкоурология. 2013. № 1. С. 55-62.
Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov, V.M. i dr. Patomorfoz raka prostaty pri lechenii vysokokintensivnyim sfokusirovannym ultrazvukom (HIFU). Onkourologiya. 2013. № 1. S. 55-62.
9. Фомкин Р.Н., Воронина Е.С., Попков, В.М. и др. Трехлетние результаты лечения локализованного рака простаты высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. Урология. 2014. № 1. С. 37-44.
Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov, V.M. i dr. Trehletnie rezultaty lecheniya lokalizovannogo raka prostaty vysokokintensivnyim sfokusirovannym ultrazvukom. Urologiya. 2014. № 1. S. 37-44.
10. 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. М. 2013. № 4. С. 29-33.
Fomkin R.N., Voronina E.S., Popkov, V.M. i soavt. Prognosticheskoe znachenie molekulyarno-biologicheskikh, morfologicheskikh i klinicheskikh markerov v otsenke effektivnosti lecheniya lokalizovannogo raka prostaty vysokokintensivnyim sfokusirovannym ultrazvukom. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya. M. 2013. № 4. S. 29-33.
11. Chaussy C. and Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. Curr Urol Rep. 2003. № 4. С. 248-252.
12. Vallancien G., Praprotich 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). P. 2265-2267.
13. Poissonnier L., Chapelon J.Y., Rouvriere O. et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. Eur Urol. 2007. № 51. P. 381-387.
14. Madersbacher S., Schatzl G., Djavan B. et al. Long-term outcome of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for benign prostatic hyperplasia. Eur Urol. 2000. № 37. P. 687-694.
15. Perrotte P., Litwin M.S., McGuire E.J. et al. Quality of life after salvage cryotherapy: the impact of treatment parameters. J Urol. 1999. № 162. P. 398-402.
16. Zelefsky M.J., Wallner K.E., Ling C.C. et al. Comparison of the 5-year outcome and morbidity of three-dimensional conformal radiotherapy versus transperineal permanent iodine-125 implantation for early-stage prostatic cancer. J Clin Oncol. 1999. № 17. P. 517-522.
17. Berge V., Thompson T. and Blackman D. Additional surgical intervention after radical prostatectomy, radiation therapy, andro-gen-deprivation therapy, or watchful waiting. Eur Urol. 2007. № 52. P. 1036-1043.