

ID: 2013-04-1276-A-2721

Оригинальная статья

Фомкин Р.Н., Маслякова Г.Н., Блюмберг Б.И., Воронина Е.С., Седова Л.Н., Абрамова Э.П.

Мониторинг больных раком предстательной железы после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU)*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии*

Fomkin R.N., Maslyakova G.N., Blumberg B.I., Voronina E.S., Sedova L.N., Abramova E.P.

Monitoring sick of the cancer of the prostate after treatment by the high-intensive focused ultrasound (HIFU)*Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Urology***Резюме**

На основании анализа результатов обследования и оперативного лечения методом HIFU абляции 141 пациента с морфологически доказанным при биопсии локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы разработана оптимальная схема наблюдения больных после лечения рака предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком. Установлено, что мониторинг концентрации ПСА (nadir ПСА к 3 месяцам, динамика изменения концентрации ПСА) имеет большое значение в раннем выявлении рецидива после HIFU-терапии простаты.

Ключевые слова: высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак предстательной железы, ультразвуковая хирургия

Введение

Рак предстательной железы — злокачественная опухоль, которой с каждым годом уделяется всё больше внимания. Это обусловлено тем, что быстрыми темпами увеличивается заболеваемость, особенно у мужчин пожилого возраста. Ежегодно в мире регистрируется 543 000 новых случаев рака предстательной железы. На его долю в структуре онкологической заболеваемости приходится 10,2%. 76,5% случаев рака простаты регистрируется в развитых странах [1,3].

С усилением скринингового контроля населения и внедрением современных методов диагностики (определения ПСА, трансректального ультразвукового исследования, магнитно-резонансной томографии, полифокальной биопсии) число впервые диагностированных случаев РПЖ быстро увеличивается, при этом значительно возрос процент пациентов с локализованной формой заболевания [2].

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. Хорошие результаты получены при использовании трехмерного конформного облучения, брахитерапии, криоабляции предстательной железы. Однако в случае недостаточной эффективности (при местном рецидиве заболевания) повторное применение данных методик невозможно, а выполнение радикальной простатэктомии приводит к развитию большого числа осложнений [5].

Появление HIFU - терапии (высокой интенсивности сфокусированный ультразвук – High Intensity Focused Ultrasound — HIFU) — нового малоинвазивного метода лечения рака предстательной железы — оказалось весьма своевременным и востребованным. В мировой периодической печати появляются публикации, в которых анализируется его эффективность, определяются показания к применению; несомненно, это сравнительно новый метод, требующий дальнейшего изучения и более длительного периода послеоперационного наблюдения [4].

В настоящее время не существует абсолютно эффективного метода лечения рака простаты, местный рецидив возможен после любого из них. Однако только HIFU позволяет осуществить повторную операцию практически после каждого из них. Схемы оценки эффективности HIFU-терапии до настоящего времени не разработаны. Неясны сроки контроля ПСА, биопсии предстательной железы и значение ТРУЗИ в мониторинге [6,8].

В литературе не в полной мере отражена динамика изменений при ультразвуковой эхографии после HIFU. Нет данных, оценивающих роль ультразвуковой томографии и цветового доплеровского картирования в оценке эффективности HIFU и ранней диагностике рецидива у больных раком предстательной железы. К настоящему моменту существующие методы исследования не позволяют точно диагностировать ранние местные рецидивы рака после сеанса HIFU. После лечения трансректальное ультразвуковое исследование показывает значительное уменьшение объема простаты и утрату зональной анатомии с потерей границ опухолевого узла и гетерогенной паренхимой, что затрудняет интерпретацию результатов. Применение магнитно-резонансной томографии с контрастированием позволяет определить ткань, подвергшуюся лечебному воздействию, но не позволяет четко дифференцировать среди гетерогенной зоны тканевой деструкции оставшуюся раковую ткань. В настоящее время местные рецидивы диагностируются с помощью рутинных пункционных биопсий простаты, выполняемых в плановом порядке после лечения и в случае повышения уровня ПСА [7,9].

Цель исследования: Разработать оптимальную схему наблюдения больных после лечения рака предстательной железы высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком.

Материал и методы

Объектом исследования явились 141 больной с морфологически доказанным при биопсии локализованным и местнораспространенным РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии Клинической больницы имени С.П. Миротворцева СГМУ в период с февраля 2009 г. по март 2012 г., которым проведено 141 сеанс первичного оперативного лечения рака простаты методом HIFU абляции.

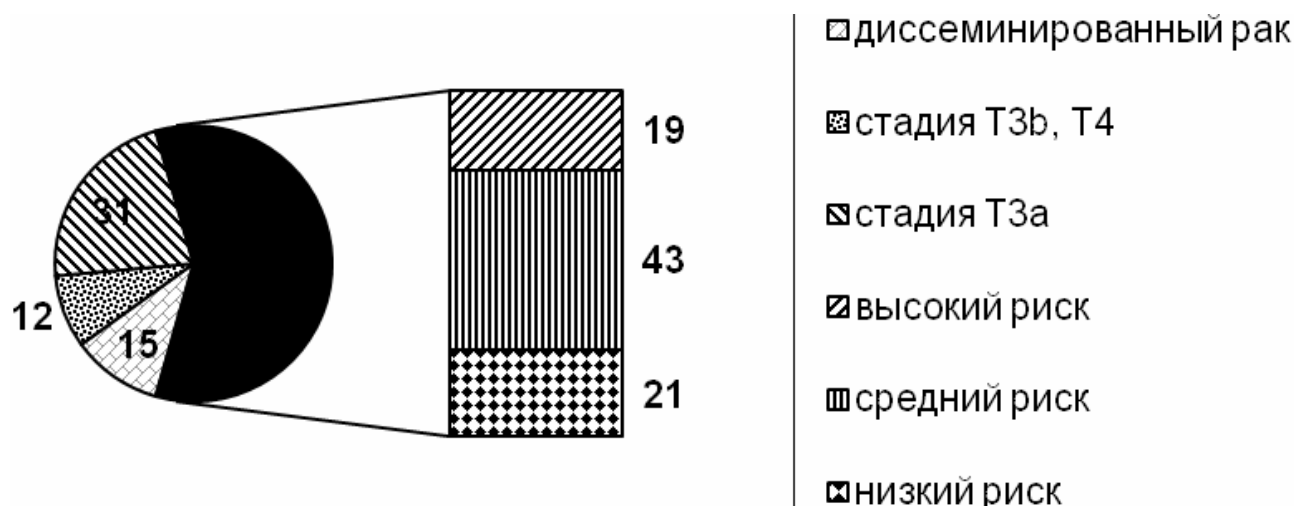


Рис. 1. Распределение пациентов по стадии заболевания и группам онкологического риска

- Стадия Т1–Т2 (n=83):
- низкий онкологический риск (ПСА ≤ 10 нг/мл, Глиссон ≤ 6) — 21;
- средний онкологический риск (ПСА 10–20 нг/мл, Глиссон 6–7) — 43;
- высокий онкологический риск (ПСА > 20 нг/мл, Глиссон ≥ 8) — 19 (из них 7 больным проводилась нео- и/или адъювантная гормональная терапия).
- Местнораспространённый процесс (n=43):
- Т3а — 31 (из них 4 больным не проводилась нео- и/или адъювантная гормональная терапия);
- Т3b — 10;
- Т4 — 2.
- Диссеминированный процесс (N+M+) (n=15).

У пациентов с местнораспространённым процессом, HIFU терапия несёт паллиативный характер, поэтому в нашей работе были проанализированы результаты лечения 114 больных, из которых у 83 был диагностирован локализованный рак, у 31 HIFU-терапия выполнялась при местнораспространённом раке. Из 114 пациентов 34 (7 с высоким онкологическим риском и 27 со стадией заболевания Т3а) проводилась гормональная терапия.

Показаниями для проведения сеанса HIFU являлись: рак предстательной железы локализованных стадий у пациентов с невозможностью или нежеланием пациентов выполнения радикальной простатэктомии, местнораспространённый и распространённый процессы в сочетании с гормональной терапией в виде адъювантной местной терапии, местный рецидив рака простаты (после сеанса HIFU, радикальной простатэктомии, лучевой терапии).

Абсолютными противопоказаниями были: отсутствие прямой кишки, утолщение стенки прямой кишки более 8 мм, уменьшение объёма ампулы прямой кишки менее 50 см³. Относительные противопоказания: объём простаты более 60 см³, наличие гиперэхогенных образований с акустической дорожкой. Объём предстательной железы до лечения составлял от 8 до 62,3 см³, в среднем 25,4 см³. Средний возраст пациентов составил 66,3 $\pm$ 5,83 года (от 46 лет до 81 года) (рисунок 2).

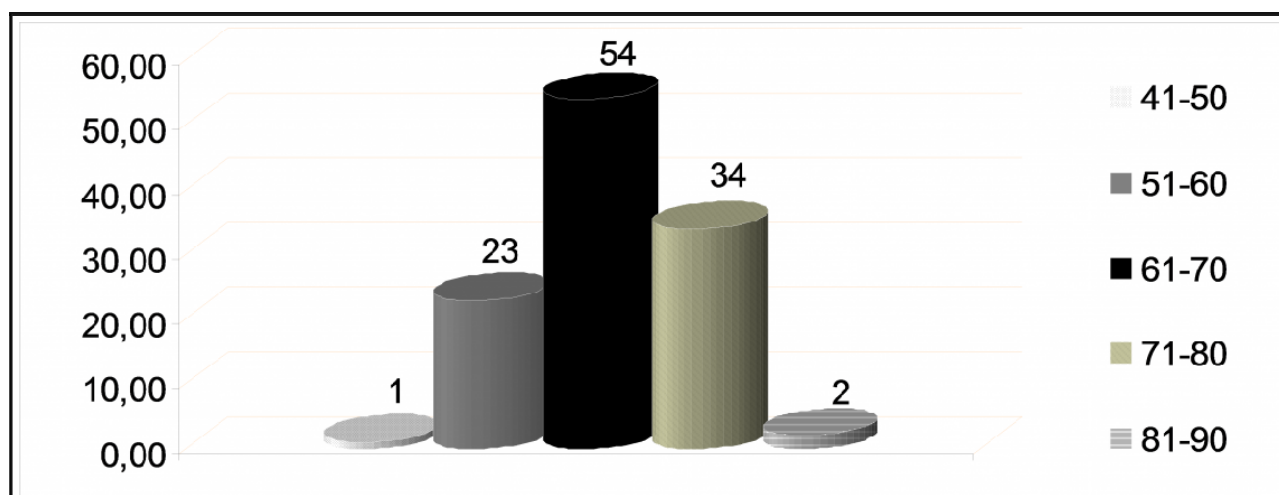


Рис. 2. Распределение пациентов, получавших HIFU-терапию, по возрасту

Используемые методы исследования:

- сбор жалоб и анамнеза;
- пальцевое ректальное исследование;
- определение концентрации простатоспецифического антигена;
- трансректальное ультразвуковое исследование;
- цветное доплеровское картирование;
- магнитно-резонансная томография органов малого таза;
- биопсия предстательной железы;
- другие методы исследования (радионуклидное сканирование костей скелета, рутинное лабораторное обследование, урофлоуметрия).

Используемые методы лечения:

- трансуретральная резекция предстательной железы;
- высокоинтенсивный фокусированный ультразвук.

Для статистической обработки данных использовались программы Excel и SPSS версия 16.0.

В работе использовались следующие общепотребимые статистические методики: в описательной статистике рассчитывались минимальные и максимальные значения, средние арифметические значения, средние квадратические отклонения, средние квадратические (стандартные) ошибки средних значений, относительные величины частоты и распределения; при распределении, отличающемся от нормального, рассчитывали медиану и интерквартильный размах; для сравнения признаков с нормальным распределением использовался ANOVA тест (дисперсионный анализ); при сравнении признаков с распределением, отличным от нормального, использовали непараметрические критерии — метод U Манна–Уитни, а также метод Колмогорова–Смирнова; для оценки корреляции (взаимосвязи) нескольких признаков проводили корреляционный анализ по Спирмену и/или Пирсону.

Различия считались статистически достоверными при значении p менее 0,05.

Результаты исследования

Традиционные методы мониторинга в ранней диагностике рецидива РПЖ после HIFU-терапии

Средний уровень ПСА перед сеансом HIFU отличался в зависимости от проведения гормональной терапии: у пациентов без неё составлял до сеанса HIFU 6,9 нг/мл, у больных, получавших гормональную терапию, — 5,5 нг/мл.

Концентрацию ПСА в крови измеряли всем пациентам через каждые 1,5 месяца в течение 6 месяцев после операции, в дальнейшем — через каждые 3 месяца до года и далее через 6 месяцев.

Медиана padir ПСА составляла 0,5 нг/мл к 3 месяцам после лечения (рисунки 3 и 4).

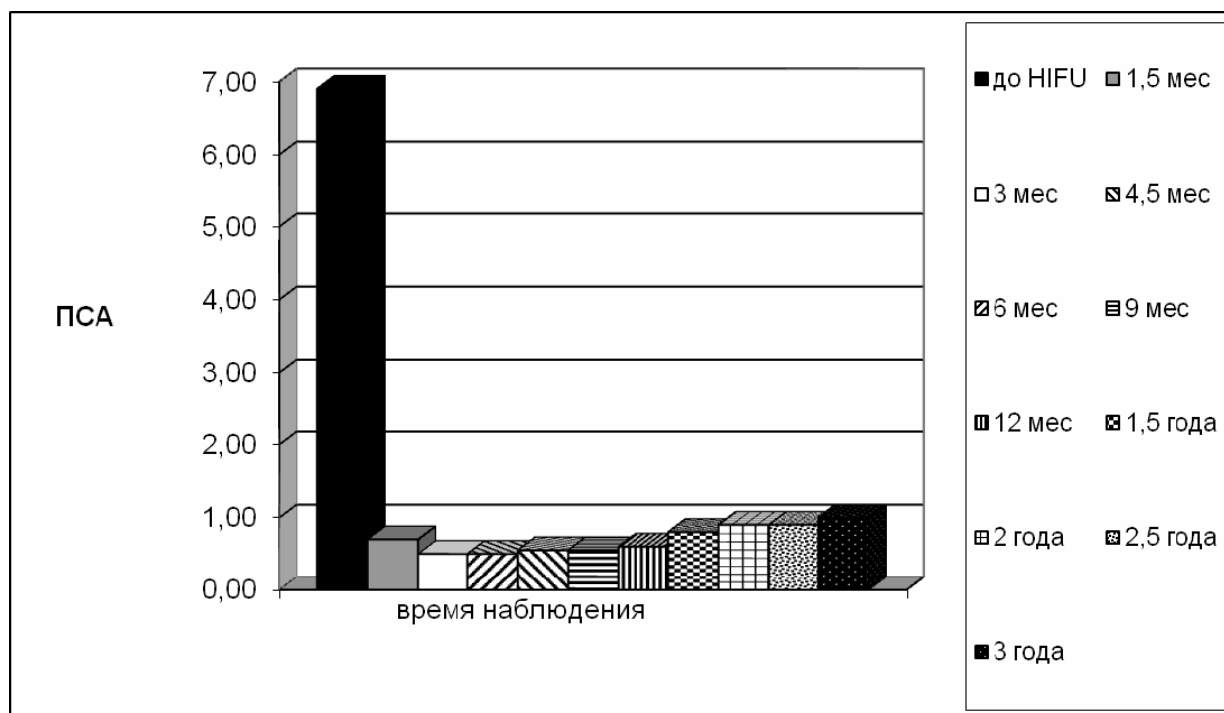


Рис. 3. Динамика уровня ПСА после HIFU-терапии пациентов с РПЖ, не получавших ГТ (n=80).

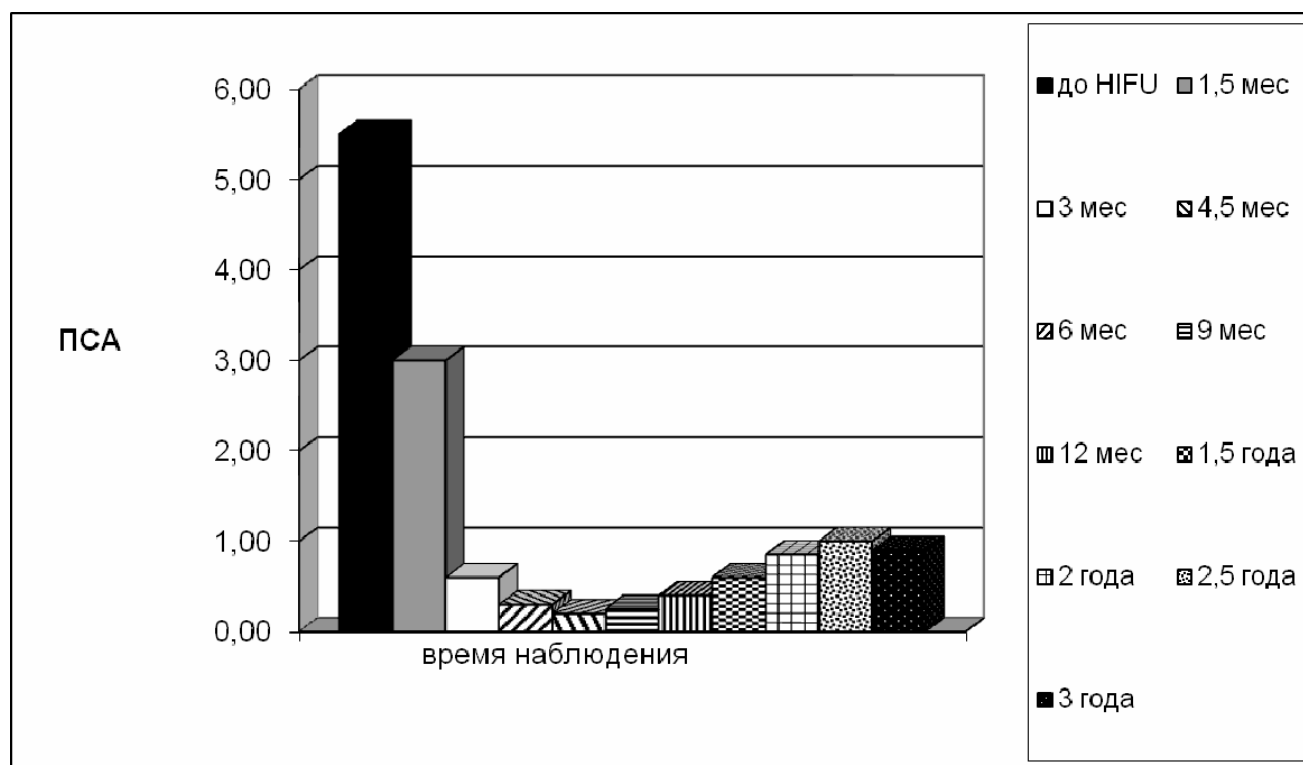


Рис. 4. Динамика уровня ПСА после HIFU-терапии пациентов с РПЖ, получавших ГТ (n=34).

У пациентов различались показатели динамики ПСА в зависимости от онкологического риска, стадии и проведения гормональной терапии (табл. 1).

У пациентов с низким онкологическим риском была изначально более низкая концентрация ПСА, в дальнейшем концентрация ПСА быстрее достигала уровня *padir*. У пациентов с распространенными формами рака простаты прослеживалась четкая зависимость концентрации ПСА от распространенности процесса. Время достижения *padir* ПСА существенно не отличалось, составляя в среднем 12–14 недель. У пациентов, получавших гормональную терапию, достигались более низкие значения *padir* ПСА. Нами были оценены диагностические возможности традиционных методов мониторинга эффективности HIFU-терапии (таблицы 2, 3 и 4). Определение уровня ПСА значительно превосходило пальцевое исследование по чувствительности и специфичности. ТРУЗИ было сопоставимо с определением уровня ПСА по специфичности, но также значительно уступало по чувствительности.

Таким образом, мониторинг концентрации ПСА представляет собой основной метод оценки эффективности HIFU терапии, который обладает весьма высокой чувствительностью. Однако недостаточная специфичность обуславливает гипердиагностику, которая может вести к избыточному обследованию многих пациентов, в том числе с использованием высокотехнологичных, дорогих и инвазивных диагностических методов.

У всех больных в первые дни после HIFU отмечалось увеличение простаты в среднем на 75% от первоначального объема. Затем с 10-го дня намечалась тенденция к уменьшению. В дальнейшем размеры простаты постепенно уменьшались, и к 6 месяцам оставалось, в среднем, около 10 см³ железы (таблица 5).

Нами была проанализирована взаимосвязь объема предстательной железы до и после HIFU-терапии и значения *padir* ПСА у пациентов, не получавших гормональную терапию, у которых получен негативный результат контрольной биопсии. Отмечено, что наименьшее значение *padir* — 0,15, получено у пациентов с исходным объемом железы до 30 см³ (таблица 6).

Информативность цветового доплеровского картирования в мониторинге больных после HIFU-терапии

Цветовое доплеровское картирование

Контрольное цветовое доплеровское картирование проводилось пациентам после HIFU совместно с ТРУЗИ: на следующий день; через 7–10 дней; через 1,5 мес; через 3 мес; через 5–6 мес; через 1 год.

Теоретической предпосылкой для использования ЦДК в диагностике является тот факт, что кровоток в простате характеризует живую ткань. Предполагая, что живая ткань в простате после HIFU терапии с высокой степенью вероятности является злокачественной, целесообразным видится выполнение прицельной биопсии из подозрительных (с кровотоком участков).

Впервые дни (на следующий день и через 7 дней после операции) кровоток не определялся почти у всех больных. Наиболее вероятным представляется связь этого с отеком тканей. Значение этого фактора подтверждается увеличением простаты в объеме в среднем на 75% от исходного. Уменьшение объема простаты происходило в среднем с 10-го дня послеоперационного периода и продолжалось в течение 4–6 месяцев. Таким образом, достоверно говорить о подозрении на рецидив рака простаты при использовании цветового доплеровского картирования возможно не раньше, чем через 1,5–4 месяца после операции.

Таблица 1. Динамика уровня ПСА в зависимости от стадии заболевания и нео и/или адъювантной гормональной терапии

n = 114	Без гормональной терапии				С гормональной терапией	
	Низкий риск (n=21)	Средний риск (n=43)	Высокий риск (n=12)	T3a (n=4)	Высокий риск (n=7)	T3a (n=27)
Медиана исходной концентрации ПСА, нг/мл	6,1	7,5	10,2	14,7	4,5	7,5
Медиана nadir ПСА, нг/мл	0,3	0,5	0,5	0,5	0,1	0,25
Медиана времени достижения nadir ПСА, недели	9	10	12	14	14	16
Медиана ПСА в настоящее время, нг/мл	0,6	0,8	1,8	2,0	1,0	1,25
Сроки наблюдения средний/максимальный, (месяцы)	19,5/36					

Таблица 2. Диагностические возможности ПСА в выявлении рецидива РПЖ в зависимости от распространённости первичной опухоли

Стадия РПЖ	Число больных	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР	ПЦОР
T1a–T2c	83	86,2	51,2	0,87	0,86
T3a	31	87,8	60,6	0,91	0,84
Общее	114	86,7	57,7	0,9	0,84

Таблица 3. Диагностические возможности ПРИ в выявлении местного рецидива РПЖ в зависимости от распространённости первичной опухоли

Стадия РПЖ	Число больных	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР	ПЦОР
T1a–T2c	83	0	45,2	0,61	0,23
T3a	31	11,2	49,1	0,72	0,34
Общее	114	6,1	47,1	0,65	0,27

Таблица 4. Диагностические возможности ТРУЗИ в выявлении местного рецидива РПЖ в зависимости от распространённости первичной опухоли

Стадия РПЖ	Число больных	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР	ПЦОР
T1a–T2c	83	2,3	49,1	0,63	0,24
T3a	31	15,2	52,8	0,75	0,36
Общее	114	9,2	52,7	0,67	0,29

Таблица 5. Динамика изменения объёма предстательной железы по данным ТРУЗИ

Срок	До ТУР	Перед HIFU	3 дня	10 дней	45 дней	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Объём простаты (среднее значение, см ³)	25,4	15,3	32,4	30,1	25,5	14,2	10,2	9,9	8,3

Таблица 6. Взаимосвязь объёма предстательной железы до и после HIFU-терапии и значения nadir ПСА

Исходный объём, см ³	Доля больных, %	Средний объём через 6 мес после HIFU, см ³	Медиана nadir ПСА, нг/мл
51–67,5	8	18,5	0,9
31–50	30	11,8	0,5
8–30	62	< 10	0,15

Таблица 7. Диагностические возможности МРТ органов малого таза в выявлении рецидива рака предстательной железы после HIFU-терапии

	Число больных	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦПР	ПЦОР
Группа контроля	10	33,3	73,5	0,21	0,82
Группа риска	23	58,3	82	0,86	0,83

Таблица 8. Сравнение различных методов обследования пациентов с раком предстательной железы после HIFU-терапии в зависимости от проведения гормональной терапии

Метод исследования	Чувствительность, %		Специфичность, %	
	Без ГТ	ГТ	Без ГТ	ГТ
ПРИ	6,2	5,0	45,4	50,0
ПСА	86,7	66,7	52,4	64,3
ТРУЗИ	10,5	6,5	51,6	56,7
ТРУЗИ + ЦДК	40,2	20,0	85,1	80,3
МРТ	44,4	53,5	83,5	85,5

Магнитно-резонансная томография органов малого таза у больных раком предстательной железы после HIFU-терапии

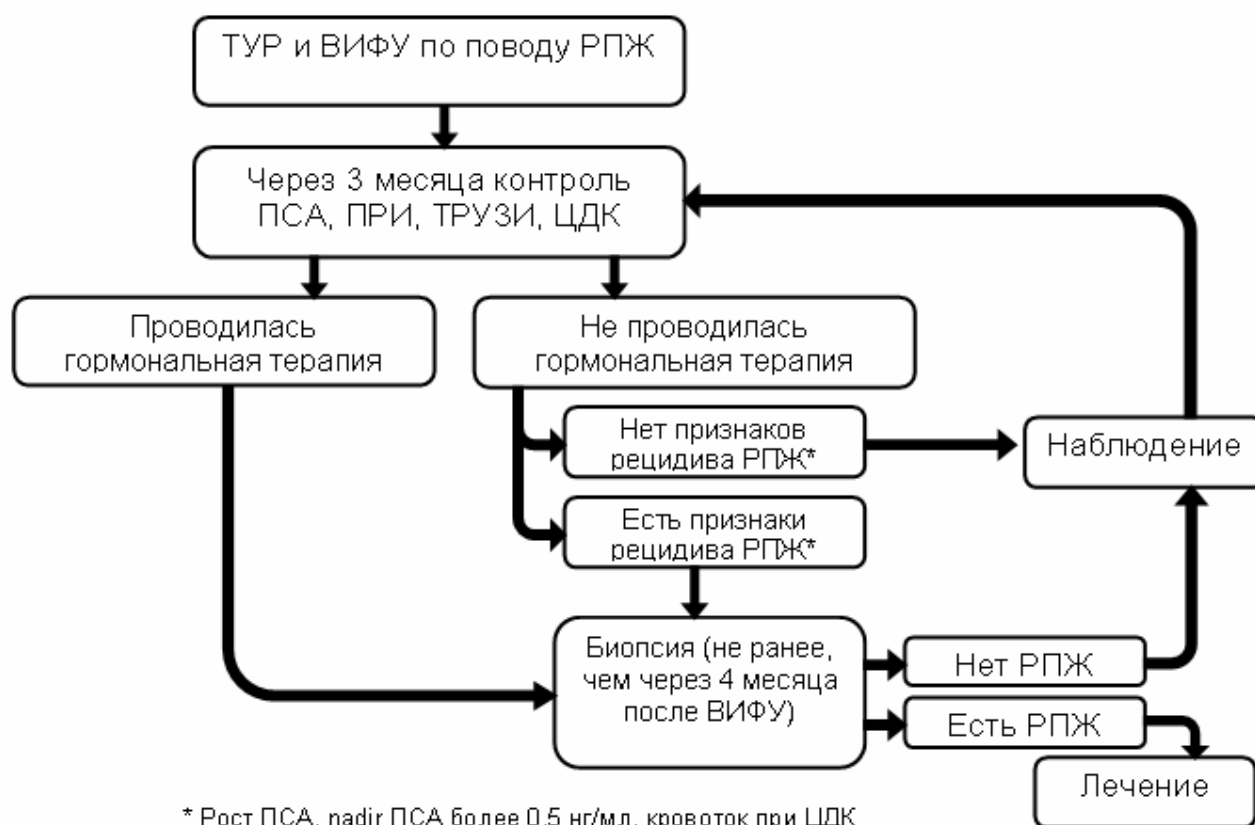
Для оценки эффективности МРТ в мониторинге после HIFU терапии в рамках данного исследования магнитно-резонансная томография выполнялась после HIFU-терапии у 33 пациентов. Из них у 10 пациентов, составивших группу контроля, стандартные методы диагностики не обнаруживали признаков, подозрительных на рецидив опухоли, а у 23 больных имелись признаки, подозрительные на рецидив.

Для уточнения информативности МРТ в двух этих группах нами был проведен подгрупповой анализ (таблица 7).

МРТ в диагностике рецидива опухоли после HIFU терапии имеет умеренную чувствительность (53,3%) и умеренную специфичность (80,5%), что означает для клинической практики следующее: при обнаружении на МРТ признаков рецидива рака, наличие данного заболевания требует уточнения при помощи биопсии. Отрицательный результат не позволяет исключить отсутствия раковых клеток. МРТ имеет несколько большую чувствительность и специфичность относительно ЦДК у больных, получавших гормональную терапию, и почти такая же чувствительность по сравнению с ЦДК у больных, не получавших гормональной терапии.

Заключение

Нами разработан алгоритм наблюдения после лечения HIFU, который представлен на рисунке 5.



* Рост ПСА, nadir ПСА более 0,5 нг/мл, кровоток при ЦДК

Рис. 5. Алгоритм обследования больных локализованным раком простаты после HIFU-терапии.

Через 3–4,5 месяца после HIFU-терапии больному необходимо определять уровень ПСА, выполнять пальцевое ректальное исследование, ТРУЗИ и цветное доплеровское УЗИ. В случае роста уровня ПСА, nadir ПСА выше 0,5 нг/мл, наличия кровотока при ЦДК, показано выполнение прицельной полифокальной биопсии предстательной железы.

У больных, получающих гормональную терапию, для определения эффективности лечения контрольная биопсия целесообразна в любом случае. В таблице 8 приведены сводные данные по чувствительности и специфичности всех методов мониторинга, применявшихся в нашем исследовании. Необходимо отметить, что МРТ выполнена 33 пациентам из 114.

Полученные данные зависят от проведения гормональной терапии. Наибольшими чувствительностью и специфичностью обладают определение уровня ПСА, эходоплерография и МРТ.

Выводы

1. Традиционные методы мониторинга (пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование) имеют низкие показатели чувствительности и специфичности (6,1% и 47,1% для ПРИ, 9,2% и 52,7% для ТРУЗИ, соответственно) в диагностике рецидива рака предстательной железы после HIFU-терапии простаты.
2. Мониторинг концентрации ПСА (nadir ПСА к 3 месяцам, динамика изменения концентрации ПСА) имеет большое значение в раннем выявлении рецидива после HIFU-терапии простаты. Высокий уровень nadir ПСА и рост ПСА с течением времени — важные прогностические факторы.

3. Положительные результаты цветового доплеровского картирования у пациентов, которым не проводилась гормональная терапия, в 3,2 раза повышают вероятность обнаружения рака при биопсии у больных, перенесших лечение высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. У пациентов, которым проводилась гормональная терапия, результаты ЦДК не повышают вероятность обнаружения рака.
4. Магнитно-резонансная томография не имеет серьёзных преимуществ по сравнению с цветовым доплеровским картированием в выявлении местного рецидива после HIFU терапии у пациентов, не получавших гормональную терапию.
5. Применение МРТ целесообразно для оценки распространённости опухолевого процесса и у больных с сопутствующей гормональной терапией, если данные МРТ могут влиять на дальнейшую тактику лечения.
6. Использование цветового доплеровского картирования, пальцевого ректального исследования, трансректального ультразвукового исследования, определение концентрации ПСА в ранние сроки после операции (до 3 месяцев) нецелесообразно в связи невозможностью интерпретации получаемых данных.

Литература

1. Trackless surgery using focused ultrasound: Technique and case report / G.R. Haar, R.L. Clarke, M.G. Vaughan, C.R. Hill // *Minimal Invasive Ther.* – 2011. - № 1. P. 13-15.
2. Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound / L. Chen, I. Rivens, G.R. Haar et al. // *Ultrasound Med. Biol.* – 2010 - Vol. 19. – 67-74.
3. In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327 / J.Y. Chapelon, J. Margonari, F. Vernier et al. // *Cancer Res.* 2012. – Vol. 52. - P. 6353-6357.
4. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases / G.O.N. Oosierhof, E.B. Cornel, G.A.H.J. Smits et al. // *Eur. Urol.* – 2011. - Vol. 32. – P. 91–95.
5. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo / S. Madersbacher, M. Pedevilla, L. lingers et al. // *Cancer Res.* - 2011. - Vol.55 (15). – P. 3346 - 3351.
6. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: Efficacy results from the European Multicentric study / S. Thuroff, C. Chaussy, G.Vallancien et al. // *J. Endourol.* 2012. - Vol. 17. - P. 673-677.
7. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana, B. Walter, S. Rogenhofer, W.F. Wieland // *Urology.* - 2010. - Vol. 63 (2). – P. 297–300.
8. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: Factors influencing the outcome / A. Gelet, J.Y. Chapelon, R. Bouvier et al. // *Eur. Urol.* -2011. - Vol. 40. – P. 124-129.
9. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA < or + 10 ng/ml / L. Poissonnier, A. Gelet, J.Y. Chapelon et al. // *Progr. Urol.* – 2011. - Vol. 13 (1). – P. 60-72.