

Опыт применения аппарата HistoScanning в ранней диагностике рака предстательной железы

П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, А.В. Амосов, Г.Е. Крупинов, А.А. Обухов, Т.М. Ганжа, Н.А. Амосов
НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Контакты: Александр Александрович Обухов obukhov_al@mail.ru

В сентябре 2011 г. в НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека начали использовать аппарат для ранней диагностики рака предстательной железы. На настоящий момент выполнено 156 исследований. Уровень простатспецифического антигена у обследуемых определялся в диапазоне от 1,09 до 209 нг/мл. Результаты исследований подтверждают европейские данные о чувствительности и специфичности данной методики.

Ключевые слова: HistoScanning, рак предстательной железы, простатспецифический антиген, трансректальное ультразвуковое исследование

Experience with a HistoScanning apparatus used in the early diagnosis of prostate cancer

P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, A.V. Amosov, G.E. Krupinov, A.A. Obukhov, T.M. Ganzha, N.A. Amosov
Research Institute of Urology and Human Reproductive Health,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

In September 2011, the Research Institute of Urology and Human Reproductive Health began to use an apparatus for the early diagnosis of prostate cancer. One hundred and fifty-six studies have been conducted by now. In the examinees, the level of prostate-specific antigen was estimated to be in the range of 1.09 to 209 ng/ml. The results of the studies confirm European data on the sensitivity and specificity of this procedure.

Key words: HistoScanning, prostate cancer, prostate-specific antigen, transrectal ultrasound study

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) неуклонно растет во всем мире, а в нашей стране это заболевание занимает 3-е место после злокачественных объемных образований легких и желудка [1, 2]. До 40 % мужчин в возрасте от 60 до 70 лет и 70 % старше 80 лет имеют различные стадии РПЖ [3]. Примерно 70 % заболевших обращаются к врачу с уже запущенным заболеванием при стадиях Т3–Т4 и метастазами. В настоящее время доля РПЖ среди всех онкологических заболеваний мужчин в развитых странах составляет приблизительно 15 %, в развивающихся — около 4 %. Например, в Швеции доля РПЖ достигает 37 % всех раковых заболеваний мужчин [3].

В связи с особенностями клинического течения опухоль может долгие годы не только не сказываться на самочувствии больного, но и практически никак не проявлять себя [3]. Результаты современных исследований в нашей стране показали, что ни одна из используемых в настоящее время неинвазивных методик не может дать стопроцентной информации о наличии РПЖ [4, 5].

С целью улучшения диагностики и выявляемости онкологического процесса предстательной железы (ПЖ) в НИИ уронефрологии и репродуктивного здо-

ровья Первого МГМУ им. И.М. Сеченова началось применение гистоскана (HistoScanning). Гистоскан — это запатентованная технология дифференцировки, характеристики и визуализации тканей ПЖ, основанная на анализе обратного рассеивания ультразвука. Данный аппарат с высокой степенью точности может провести ультразвуковое сканирование ПЖ, выявляя в ней участки ткани, подозрительные на рак.

Установка для гистосканирования состоит из специального 3D ультразвукового (УЗ) аппарата и специальной приставки — гистосканера, который на основе данных акустического исследования ткани дает заключение о ее гистологическом строении посредством выведения данных в виде 3D-модели.

Технология HistoScanning основана на сравнении гистологического исследования и акустических характеристик ткани у 40 000 пациентов [6]. Типы ткани ПЖ различаются акустическими характеристиками благодаря таким физическим параметрам, как отсутствие четких границ между неодинаковыми по гистологическому строению тканями, неоднородный рост тканей, особенности васкуляризации и различная плотность тканей. Изменения, обнаруживаемые с помощью HistoScanning, неразличимы при традиционном ультразвуковом исследовании (УЗИ) в серой шкале и в доплеровском режиме.

Материалы и методы

Мы обследовали с помощью аппарата HistoScanning 152 пациента с подозрением на РПЖ. Уровень простат-специфического антигена (ПСА) исследуемых был в пределах от 1,09 до 209 нг/мл. Пациенты с повышенным уровнем ПСА были разделены на 3 группы, им всем выполнена биопсия ПЖ. В 1-ю группу вошли 96 пациентов (63,1% всех обследуемых) с уровнем повышения ПСА < 10 нг/мл; во 2-ю группу — 25 (16,4%) пациентов с уровнем повышения ПСА от 10 до 20 нг/мл; в 3-ю группу — 16 (10,5%) пациентов с уровнем повышения ПСА > 20 нг/мл. В исследование также были включены 2 группы контроля: условно-контрольная группа (4-я) — пациенты с повышением уровня ПСА от 1,8 до 4,8 нг/мл, которым выполнялась трансуретральная резекция (ТУР) ПЖ, и контрольная группа (5-я) — здоровые молодые люди в возрасте от 21 до 28 лет с уровнем ПСА < 1,0 нг/мл.

Каждый пациент с повышенным уровнем ПСА, попадая в нашу клинику, определялся в одну из вышеуказанных групп. Далее пациенты обследовались соответственно схеме, разработанной для данного исследования. В принципе она представляла собой классическое обследование пациента с подозрением на РПЖ. Первым этапом пациентам выполнялось пальцевое ректальное обследование (ПРИ). Затем следовало классическое УЗИ в серой шкале — трансабдоминально и трансректально, после чего выполняли доплерографическое исследование [4]. На 2-м этапе обследования применяли гистоскан с построением карты ПЖ для биопсии. После этого пациентам с высоким онкологическим риском (2-я и часть 3-й группы) проводили МРТ с эндоректальной катушкой.

На 3-м этапе нашего обследования пациентам первых 3 групп выполняли трансректальную полифокальную биопсию ПЖ под УЗ-контролем.

Биопсия ПЖ выполнялась нами согласно данным карты ПЖ, полученной при гистосканировании. Количество столбиков ткани ПЖ, взятых при биопсии, для каждого пациента было индивидуальным и варьи-

ровало в зависимости от объема и количества участков, подозрительных в отношении РПЖ по данным гистоскана. Как правило, при трансректальной биопсии выполняли забор 12 традиционных столбиков ткани [3] и плюс по 1 или 2 дополнительных столбика в зависимости от подозрительных участков по данным гистосканирования.

Результаты

Главными и самыми ожидаемыми для нас были результаты совпадения данных гистосканирования и гистологического заключения. В табл. 2 представлены данные по совпадению результатов гистосканирования и морфологического заключения у пациентов 1-й группы.

Здесь необходимо отметить, что при выполнении классической полифокальной биопсии ПЖ у 36 пациентов 1-й группы подозрительные участки по данным гистосканирования полностью попадали в зоны забора ткани ПЖ. Соответственно у данных пациентов мы не брали дополнительные столбики, а стандартные столбики ткани ПЖ, взятые из подозрительных участков, обозначались нами как подозрительные.

У остальных 60 пациентов этой группы подозрительные участки по данным гистоскана частично или полностью не попадали в зоны забора ткани при стандартной биопсии. У этих пациентов мы брали дополнительные столбики при биопсии ПЖ, которые обозначались нами как подозрительные. Таким образом, для всех пациентов 1-й группы суммарно мы получили всего 1362 столбиков ткани ПЖ, из которых 1152 — стандартные столбики, а 210 — дополнительные столбики ткани ПЖ. На рис. 1 представлена схема забора ткани при биопсии ПЖ, при котором было взято 16 столбиков — 12 стандартных и 4 из подозрительных участков.

Для оптимизации и упрощения подсчета результатов обследования пациентов с помощью гистоскана нами был разработан следующий метод. Для 1-й группы мы подсчитали для каждого из пациентов количество столбиков ткани, взятых при полифокальной биопсии ПЖ из подозрительных участков по данным гистоскана, и суммировали это количество. Это были как стандартные столбики ткани, взятые из подозрительных участков, так и дополнительные, взятые также из подозрительных участков. Общее количество таких подозрительных столбиков ткани ПЖ из 1362 столбиков составило 618. Таким же образом мы подсчитали для каждого пациента количество столбиков ткани, взятых при полифокальной биопсии ПЖ из неизмененных участков, — всего 744. Таким образом, количество неподозрительных столбиков ткани ПЖ для пациентов 1-й группы составило 744 — стандартные столбики ткани ПЖ.

Далее мы оценивали морфологическую картину во всех столбиках ткани ПЖ и сравнивали ее с результа-

Таблица 1. Характеристика групп пациентов

Группа	Число пациентов (%)	Уровень ПСА у пациентов, нг/мл	Средний возраст пациентов, лет	Выполненная операция
1-я	96 (63,1)	1,09–10	64,3	Биопсия ПЖ
2-я	25 (16,4)	10–20	67,2	Биопсия ПЖ
3-я	16 (10,5)	> 20	69,5	Биопсия ПЖ
4-я	10 (6)	1,8–4,8	64	ТУР ПЖ
5-я	5 (3)	< 1,0	24,3	—

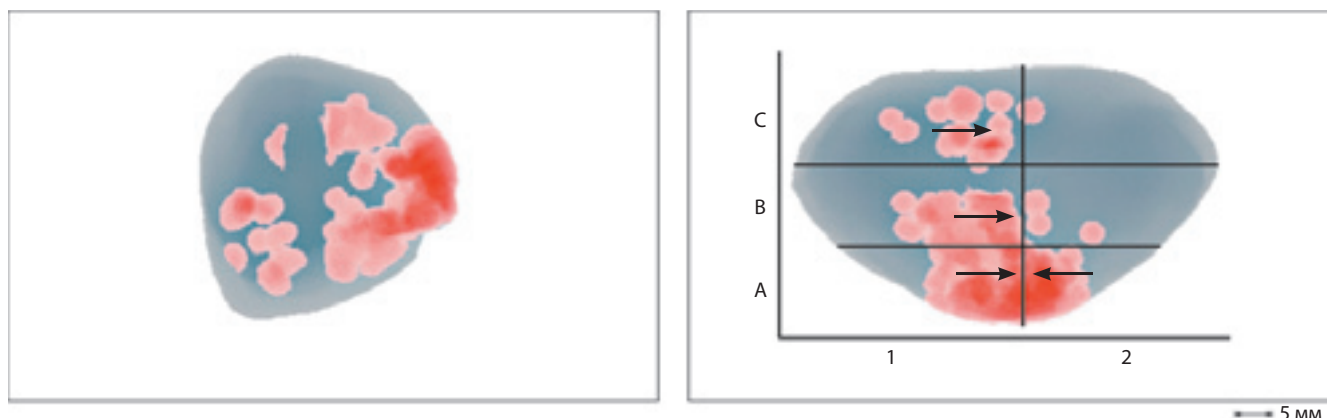


Рис. 1. Зоны забора дополнительных столбиков. Стрелками обозначены дополнительные столбики забора ткани

тами гистосканирования. При сравнении результатов мы получили следующие данные. Из 618 столбиков ткани ПЖ, взятых из подозрительных участков по данным гистоскана, в 549 фрагментах мы выявили верифицированный РПЖ. В 35 фрагментах ткани ПЖ из 618 морфологически подозрительных была выявлена простатическая интраэпителиальная неоплазия (ПИН) высокой степени. В 34 столбиках из 618 подозрительных столбиков результат свидетельствовал об отсутствии рака или развитии ПИН III степени.

Также из 744 неподозрительных столбиков ткани ПЖ в 4 столбиках мы обнаружили РПЖ.

Таким образом, обобщенные данные по 1-й группе пациентов, позволившие оценить чувствительность и специфичность метода выявления РПЖ аппаратом HistoScanning, следующие:

- общее количество столбиков ткани ПЖ, взятой при биопсии, суммарно у всех пациентов в группе — 1362;

- количество столбиков ткани ПЖ, в которых определяются подозрительные участки при гистосканировании, — 618;

- количество столбиков ткани ПЖ, в которых определяются подозрительные участки при гистосканировании и в которых по данным морфологического исследования подтвержден рак, — 549;

- чувствительность метода — 89 %;

- специфичность метода — 96 %;

- количество столбиков ткани ПЖ, в которых определяются подозрительные участки при гистосканировании и в которых по данным морфологического исследования выявлена ПИН III степени, — 35;

- доля ложноположительных результатов — 11 %;

- доля ложноотрицательных результатов — 0,6 %.

В тесном сотрудничестве с морфологами нами была разработана методика для макроскопической верификации диагноза при морфологическом исследовании. Мы разработали методику подсчета секстант в простате. Секстанты получали при построении карты

ПЖ после выполнения гистосканирования, когда ПЖ анатомически разделялась на 6 зон. Соответственно для 1-й группы общее количество секстант определяется по следующей формуле: число пациентов в группе умножается на 6: $96 \times 6 = 576$.

Для каждого конкретного пациента в дополнение к оценке столбиков ткани проводилась оценка результатов гистосканирования ПЖ по секстантам, т. е. мы оценивали карту ПЖ, на которой были нанесены участки, вызывающие подозрение на РПЖ. В каждом конкретном случае определялось количество пораженных секстант и затем сравнивалась морфологическая картина в этих секстантах.

В дальнейшем, после биопсии ПЖ совместно со специалистами-морфологами нами устанавливалось соответствие между расположением опухолевого очага по данным гистосканирования и морфологического исследования биоптатов ткани ПЖ.

Получены следующие данные. В 1-й группе было выполнено 96 исследований — это пациенты с повышением уровня ПСА до 10 нг/мл. Общее количество секстант составило 576 ($6 \times 96 = 576$). Из них 378 секстантов, в которых определялись подозрительные участки по данным гистосканирования. При оценке морфологических данных положительный результат получен в 330 секстантах. Иначе говоря, в 330 секстантах из 378, в которых по результатам гистосканирования определялись подозрительные участки, морфологически подтвержден РПЖ. Статистическая обработка полученных данных показала, что чувствительность гистосканирования у пациентов 1-й группы при помощи оценки по секстантам подтверждается данными, полученными при оценке биопсийных столбиков, и достигает 88 %.

Таким образом, мы оценили чувствительность и специфичность метода гистосканирования для пациентов с уровнем повышения ПСА < 10 нг/мл: чувствительность — 89 %, специфичность — 96 %.

В табл. 2 отражено распределение пациентов 1-й группы (с уровнем повышения ПСА < 10 нг/мл, кото-

Таблица 2. Распределение результатов гистологического заключения в 1-й группе

Гистологическое заключение	Число пациентов	Средний возраст (диапазон), лет	Средний уровень ПСА (диапазон), нг/мл
Подтвержденный рак	84	64,8 (49–86)	6,045 (1,09–9,7)
Высокодифференцированная аденокарцинома	59		
Умеренно-дифференцированная аденокарцинома	19		
Низкодифференцированная аденокарцинома	6		
ПИН III степени	8	63,7 (58–73)	6,26 (3,2–9,8)
Рак не подтвержден	4	62,3 (55–71)	7,23 (4,1–8,7)

рым выполнялась биопсия ПЖ) — соответствие результатов гистосканирования и морфологического подтверждения. В 84 исследованиях из подозрительных участков, полученных при гистосканировании, морфологическими результатами подтвержден РПЖ. В 8 исследованиях в подозрительных участках при гистосканировании по данным гистологии диагностирована ПИН III степени. В 4 исследованиях, в которых по результатам гистосканирования определялись подозрительные участки, данных, подтверждающих наличие рака, не получено.

Таким образом, применение HistoScanning позволяет выявить участки, вызывающие подозрение на РПЖ, на тех стадиях, когда ни ПРИ, ни ТРУЗИ, ни доплерография не информативны. Только в 3-й группе (пациенты с уровнем ПСА > 20 нг/мл) отмечается некоторое соответствие данных гистосканирования и результатов ПРИ и ТРУЗИ. Данные ПРИ у пациентов 3-й группы совпали с данными HistoScanning в 32 % случаев (у пациентов с ПСА > 50 нг/мл). Данные ТРУЗИ и доплерографии совпали с данными гистосканирования в 25 % случаев.

Клинический пример. Пациент Т., 49 лет, поступил в нашу клинику с диагнозом: РПЖ (?). Уровень ПСА

4,8 нг/мл. Данные ПРИ: железа мягко-эластической консистенции, без патологических очагов. Данные ТРУЗИ в режиме серой шкалы, доплерографии: очагов, вызывающих подозрение на рак, не выявлено (рис. 2).

Проведено гистосканирование. Определены подозрительные в отношении РПЖ участки. Выполнена полифокальная трансректальная биопсия ПЖ согласно карте, полученной при гистосканировании; выявлены подозрительные очаги в 3 секстантах. Были взяты стандартные столбики ткани и плюс 3 дополнительных столбика (рис. 3).

Результаты биопсии подтвердили данные, полученные с помощью HistoScanning. Рак определен в столбиках ткани ПЖ, взятых из участков, вызвавших подозрение по данным гистосканирования. Пациенту выполнена радикальная позадилоная простатэктомия.

Совместно с гистологами нами было установлено полное соответствие данных гистосканирования и морфологического исследования относительно расположения опухолевого очага.

Выводы

Технология гистосканирования доступна в амбулаторном режиме. HistoScanning позволяет осуществлять дифференциацию между опухолевой и нормальной

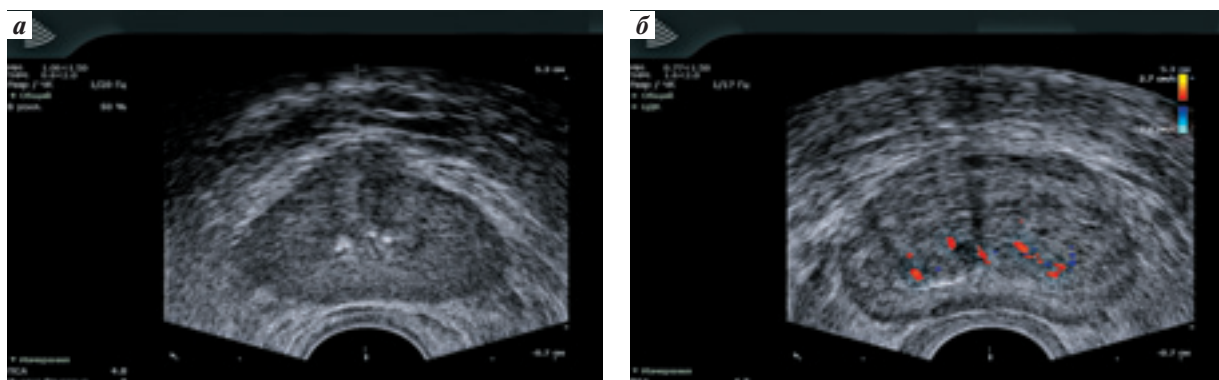
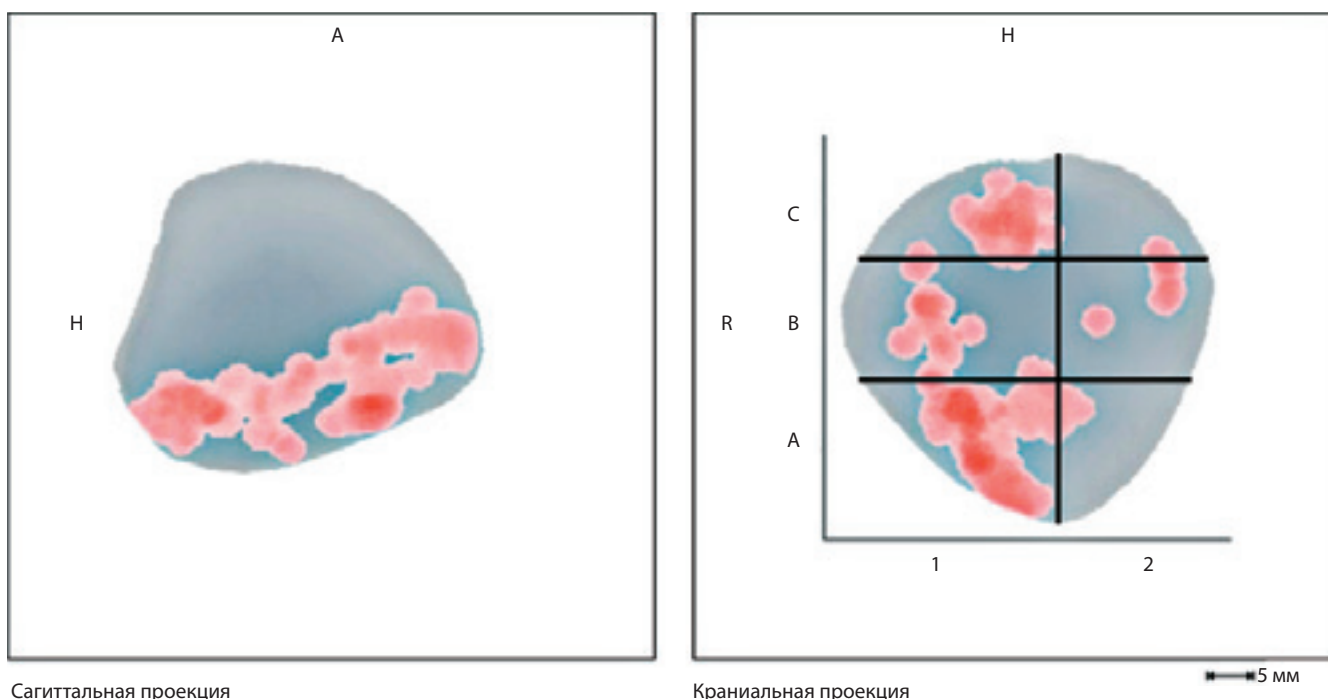


Рис. 2. Данные исследований: ТРУЗИ в режиме серой шкалы (а) и доплерографии (б)



Сагиттальная проекция

Краниальная проекция

5 мм

	A1	A2	B1	B2	C1	C2	Всего
Объем патологического очага, см ³	0,66	0,04	0,23	0,08	0,32	0,02	1,35
Секстанты, см ³	3,78	2,06	7,41	4,13	3,20	2,02	22,60

Рис. 3. Карта, полученная при гистосканировании. Зоны забора дополнительных столбиков обозначены стрелками

тканью ПЖ, а также определять локализацию опухолевой ткани при ее размерах, не определяемых при стандартном УЗИ.

По результатам данного исследования мы провели оценку чувствительности и специфичности методики гистосканирования: чувствительность составляет 89–100 %, а специфичность — 96–100 %. При обследовании пациентов с помощью гистоскана мы отметили, что при объеме железы более 95 см³ информативность исследования уменьшается. Максимальный объем железы, при котором гистосканирование информативно, — 95 см³. При большем объеме, по нашим

данным, программа гистосканирования не может обработать полностью всю железу. Применение HistoScanning позволяет создавать карту ПЖ, облегчающую планирование биопсии и лечения. По нашим данным, метод высокоэффективен при выявлении очагов, подозрительных в отношении РПЖ, на ранних стадиях заболевания, когда другие методы (ПРИ, ТРУЗИ) неинформативны. В нескольких исследованиях подозрительные участки при гистосканировании были интерпретированы гистологами как ПИН высокой степени [7]. Данные пациенты находятся в группе особого наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни предстательной железы. Под ред. Ю.Г. Аляева. ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Под ред. М.И. Давыдова и Е.М. Аксель. 2006. Т. 17, № 3 (прил. 1); с. 28–30.
3. EAU, Guidelines, 2011.
4. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Винаров А.З. и др. Трансректальная доплерография у больных с заболеваниями предстательной железы. ФГУИПП «Кострома», 2004. 88 с.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) clinical guideline 58, Prostate Cancer: diagnosis and treatment, 2008.
6. Braeckman J., Autier P., Zát'ura F. et al. Evaluation of HistoScanning™ for the detection, location and volume estimation of prostate cancer: Results of the open phase of the PHS-02 study. J Clin Oncol 2011;29 (suppl 7; abstr 55).
7. Степанов В.Н., Франк Г.А., Дисноев Р.Р. Интраэпителиальная неоплазия простаты. Урол и нефрол 1999;1:16–9.