

Опыт применения аппарата HistoScanning в диагностике рецидива рака предстательной железы после ВИФУ-абляции

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

Контакты: Тимур Михайлович Ганжа timuranb52@gmail.com

Новые возможности трансректального ультразвукового исследования в режиме 3D реализованы в диагностическом комплексе HistoScanning. С сентября 2011 г. он применяется в НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека на базе Клиники урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование чувствительности и специфичности метода включены пациенты, подвергшиеся высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой (ВИФУ, HIFU) абляции предстательной железы (ПЖ) по поводу рака предстательной железы (РПЖ) в период от 1 года до 7 лет. Для подтверждения результатов гистосканирования использовалась биопсия ПЖ с последующим гистологическим исследованием. При статистической обработке полученных данных чувствительность гистосканирования составила 96–100%, а специфичность 87,5–100%. Эти результаты позволяют оценивать методику гистосканирования как высокочувствительный метод, выгодно отличающийся степенью достоверности и информативности от рутинно применяемых в настоящее время. Изучение его возможностей в отношении планирования и мониторинга пациентов после фокальных методов лечения РПЖ открывают широкие перспективы в достижении баланса между радикальностью проводимой операции и сохранением уровня качества жизни пациентов.

Ключевые слова: HistoScanning, гистосканирование, ВИФУ, рак предстательной железы, трансректальное ультразвуковое исследование

Experience with a HistoScanning apparatus used in the diagnosis of recurrent prostate cancer after HIFU ablation

P.V. Glybochko, Yu.G. Alyaev, A.V. Amosov, G.E. Krupinov, T.M. Ganzha, A.A. Obukhov, N.A. Amosov

Research Institute of Urology and Human Reproductive Health,
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The new potentialities of 3D transrectal ultrasound study were realized in a HistoScanning diagnostic unit. It has been used at the R.M. Fronshtein Urology Clinic, Research Institute of Urology and Reproductive Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, since September 2011. A study of the sensitivity and specificity of the technique enrolled patients undergoing high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of the prostate of for its (PC) in the period 1 to 7 years. Prostate biopsy study with subsequent histology was made to confirm the results of histoscanning. Statistical processing of the obtained data showed that the sensitivity and specificity of histoscanning were 96–100 and 87.5–100%, respectively. These results allow one to appreciate histoscanning as a highly sensitive technique that advantageously differs in its significance level and informative value from now routinely used methods. The study on the possibility of planning and monitoring patients after focal treatments for PC opens up great prospects in achieving a balance between the radicality of performed surgery and the maintenance of quality of life in patients.

Key words: HistoScanning, histoscanning, high-intensity focused ultrasound, prostate cancer, transrectal ultrasound study

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) считается сегодня одной из самых серьезных медицинских проблем для мужского населения [1–5]. Повсеместный скрининг простатспецифического антигена (ПСА) привел к более частому выявлению РПЖ локализованной стадии низкого онкологического риска [6, 7].

Также увеличивается число больных РПЖ пожилого возраста и пациентов с сопутствующими заболеваниями, исключающими выполнение радикальной простатэктомии (РПЭ) в связи с высоким риском

критического нарушения витальных функций в ходе операции. В то же время пациенты самостоятельно участвуют в выборе лечения и нередко предпочитают метод, максимально сохраняющий качество жизни, в том числе эректильную функцию. Применение фокальной терапии у больных с низким онкологическим риском с наименьшими осложнениями и высокой эффективностью является альтернативой РПЭ, максимальной андрогенной блокаде [8–10].

Фокальная терапия позволяет достичь контроля над болезнью, в то же время избегая повреждения

окружающих предстательную железу (ПЖ) тканей, многократно снижая частоту развития инконтиненции, импотенции и ректальной токсичности [11, 12]. Для выбора этого метода лечения предъявляются конкретные требования по дооперационной детерминации стадии заболевания: фокальности поражения, латеральности расположения очагов, экстрапростатической инвазии. К сожалению, существующие методы диагностики: трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ), цветное доплеровское картирование (ЦДК) и энергетическая доплерография, соноэластография, ультразвуковое исследование (УЗИ) с контрастным усилением, магнитно-резонансная томография (МРТ) и МРТ со спектроскопией, компьютерная томография (КТ), позитронно-эмиссионная томография — все эти перечисленные методы не соответствуют всем клиническим потребностям для выбора наиболее эффективной и адекватной лечебной тактики [13–15]. Эта же проблема имеет место и в мониторинге больных после абляции ПЖ с применением высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой (ВИФУ, HIFU) абляции [16].

С целью разрешить вышеуказанные клинические задачи бельгийская компания Advanced Medical Diagnostics разработала технологию HistoScanning™ (гистосканирование), основанную на математической обработке графических данных, полученных при УЗИ в режиме 3D. Изменения, обнаруживаемые с помощью HistoScanning™ визуально не различимы при традиционном исследовании в серой шкале и в доплеровском режиме, так как обработке подвергается радиочастотный ультразвуковой (УЗ) 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 ПЖ у 40 тыс. пациентов.

Гистосканирование 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 [7, 17].

В сентябре 2011 г. аппарат HistoScanning был установлен в Клинике урологии им. Р.М. Фронштейна Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. За прошедшее время выполнено 30 исследований пациентам, подвергшимся абляции ПЖ методом ВИФУ.

Цель исследования — анализ результатов диагностики рецидивов РПЖ у пациентов после ВИФУ-абляции для улучшения результатов лечения этой группы больных. Также интерес представляет определение возможностей гистосканирования относительно планирования объема и повышения радикальности ВИФУ-терапии и сравнительная оценка с существующими методами визуализации.

Материалы и методы

Диагностический комплекс состоит из УЗ-аппарата Pro Focus 2202 (BK Medical), трехпланового датчика 8818, магнитного вращателя датчика и обрабатывающей сигнал компьютерной системы HistoScanning. В результате исследования формируется трехмерная модель ПЖ с окрашиванием подозрительных в отношении рака участков, доступная оценке в сагиттальной, фронтальной и поперечной плоскостях. Отчет формируется путем гистокартирования — проецирования на секстантную плоскость объемной модели ПЖ с различной интенсивностью окрашивания подозрительных участков пропорционально их объему. Полученная карта и трехмерная модель используются для прицельной биопсии ПЖ и оценки гистологического исследования после трансуретральной резекции (ТУР) гиперплазии ПЖ и РПЭ.

Гистосканирование выполнено 30 пациентам, подвергшимся ранее в сроки от 1 до 7 лет ТУР и ВИФУ-абляции ПЖ, с уровнем ПСА от 0,2 до 6,1 нг/мл. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от объема выявленных зон с подозрением на злокачественный процесс: 1-я группа ($n = 17$) < 0,2 см³, 2-я группа ($n = 8$) — от 0,2 до 0,5 см³, 3-я группа ($n = 5$) > 0,5 см³. На основании составленной карты подозрительных зон всем пациентам выполнялась биопсия, в том числе из этих зон, с дальнейшей гистологической верификацией и сопоставлением данных. Полученная при трансректальной биопсии дополнительная ткань имела маркировку подозрительного участка. Оценка соответствия гистокартирования и результатов гистологического исследования проводилась посекстантно.

Помимо гистосканирования проводились стандартные методы обследования: определение уровня ПСА, соотношения ПСА, времени удвоения ПСА, скорости прироста ПСА, пальцевое ректальное исследование (ПРИ), ТРУЗИ, ЦДК, энергетическая доплерография, по показаниям выполнялась динамическая МРТ органов малого таза с контрастным усилением и использованием эндоректальной катушки.

Клинический пример. Пациенту О., 74 лет, с диагнозом РПЖ T3aN0M0G3 в 18.06.04 г. в связи с повышением уровня ПСА до 8 нг/мл выполнена биопсия ПЖ под УЗ-контролем, во всех участках выявлена низкодифференцированная аденокарцинома ПЖ (7–8 баллов по шкале Глисона). Проводилась нео- и адъювантная гормональная терапия и 05.07.05 г. выполнена трансуретральная электрорезекция гиперплазии ПЖ и ВИФУ-абляция ПЖ. Надир ПСА был достигнут в октябре 2005 г. и составил 0,1 нг/мл. В сентябре 2011 г. уровень ПСА возрос до 1,4 нг/мл. Соответственно скорость прироста составила 0,7 нг/мл, а время удвоения — 1 год. ПРИ не выявило уплотненных участков. При ТРУЗИ в режиме серой шкалы и доплерографии изменений, характерных для злокачественного процесса, визуализировать не уда-

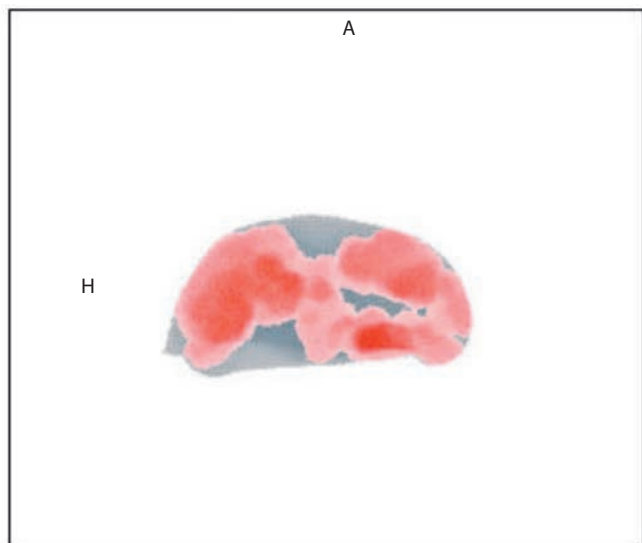
лось, объем ПЖ составил 6 см³. Гистосканирование обнаружило массивные зоны, вызывающие подозрение на злокачественный процесс (рис. 1).

С учетом объема ПЖ выполнена секстантная трансректальная биопсия ПЖ под УЗ-контролем согласно карте, полученной при гистосканировании (рис. 2).

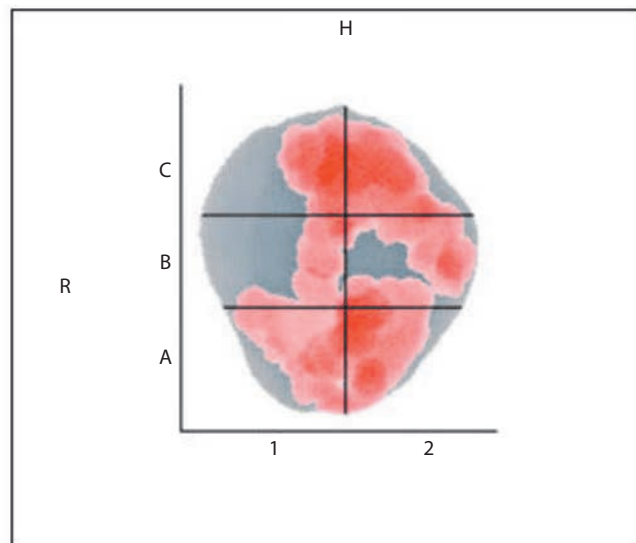
18

3D Projections: 6 Regions

21 Sep 2011, 10:47 AM



Сагиттальная проекция



Краниальная проекция

5 мм

	A1	A2	B1	B2	C1	C2	Всего
Объем патологического очага, см ³	0,32	0,40	0,19	0,34	0,37	0,48	2,10
Секстанты, см ³	0,90	0,69	1,45	1,39	1,11	0,74	6,27

Рис. 1. Результат гистокартирования

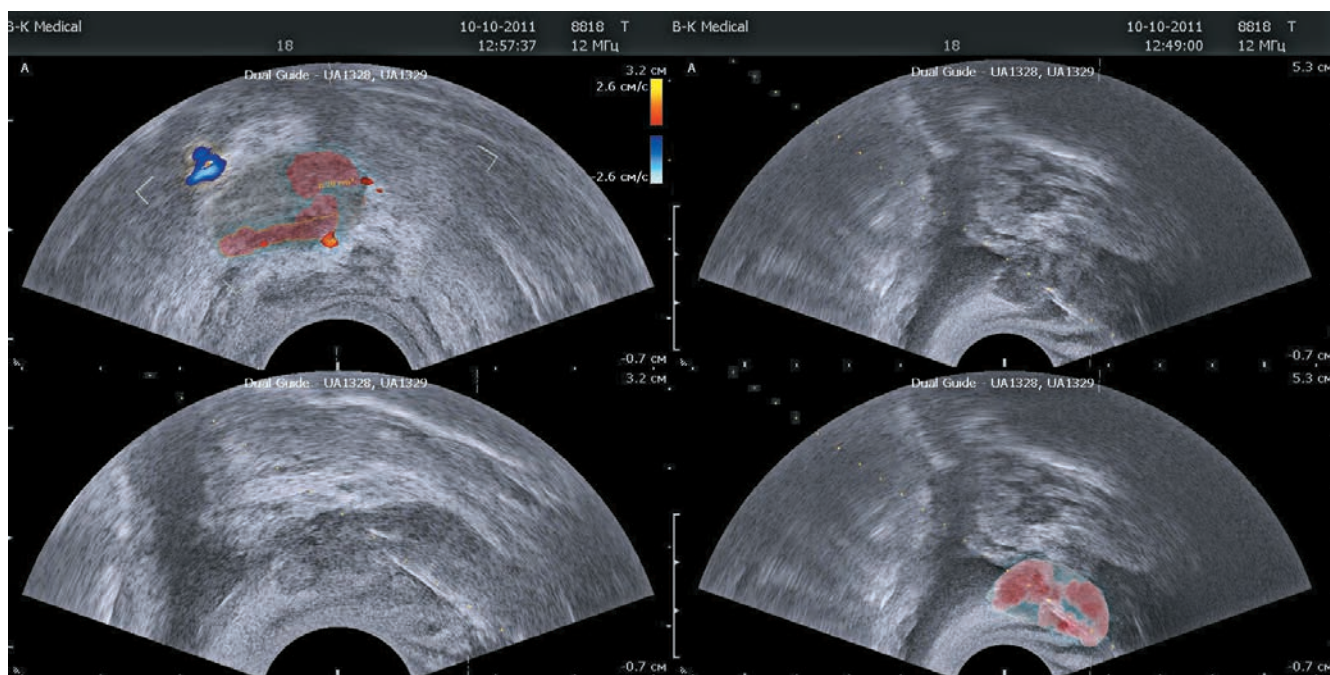


Рис. 2. Биопсия ПЖ с биплановым наведением и данными гистокартирования

Гистологическое исследование материала подтвердило данные гистосканирования о полифокальности поражения (в 4 из 6 участков выявлена низкодифференцированная аденокарцинома — 7 баллов по шкале Глисона). Пациенту выполнена ВИФУ-абляция ПЖ повторно.

В этом наблюдении гистосканирование позволило повысить достоверность проведенной трансректальной биопсии, определив наиболее подозрительные зоны ПЖ в отношении рецидива РПЖ. Таким образом, своевременно установлено наличие рецидива заболевания и проведено адекватное лечение.

Результаты

Объем ПЖ варьировал от 3 до 25 см³, уровень ПСА — от 0,2 до 6,1 нг/мл. В 1-й группе пациентов при биопсии, в том числе из подозрительных участков, гистологически получены некротически и склеротически измененные ткани, за исключением 1 пациента. Во 2-й группе пациентов на фоне фиброзных участков получена опухолевая ткань у 3 пациентов. В 3-й группе гистологически подтверждено наличие рецидива заболевания у 5 пациентов.

При оценке ложноположительных и ложноотрицательных результатов при сравнении данных гистокартирования и гистологического заключения в 1-й группе чувствительность гистосканирования состави-

Соответствие результатов гистологического исследования и гистосканирования

Показатель	1-я группа (n = 17)	2-я группа (n = 8)	3-я группа (n = 5)
Количество секстантов	102	48	30
Положительный результат гистосканирования	52	16	18
Отрицательный результат гистосканирования	102	32	12
Ложноположительный результат	48	2	0
Ложноотрицательный результат	0	2	0
Чувствительность, %	100	96	100
Специфичность, %	8	87,5	100

ла 100 %, специфичность — 8 %, во 2-й группе — 96 % и 87,5 %, в 3-й группе — 100 и 100 % соответственно. Полученные результаты представлены в таблице.

При статистической обработке полученных данных чувствительность гистосканирования составила 96–100 %, а специфичность 87,5–100 %. Для сравнения: при МРТ эти показатели составили 74 и 61 % соответственно, для ТРУЗИ с ЦДК — 54 и 49 %, ПРИ — 12 % и 39 %.

Выводы

Гистосканирование — относительно недорогой, безопасный и неинвазивный метод исследования, способный выявить фокусы РПЖ объемом от 0,2 см³ с высокой степенью чувствительности и специфичности.

Данные HistoScanning позволяют выявить участки с подозрением на рак ПЖ, на тех стадиях, когда ни ПРИ, ни данные ТРУЗИ ПЖ, ни доплерография не информативны.

Чувствительность данной методики значительно выше, нежели имеющиеся методы обследования, и достигает 100 %. Специфичность гистосканирования составляет около 87,5 %, что может быть связано с погрешностями в проведении как самого исследования, так и с точностью прицеливания при выполнении биопсии ПЖ.

Структура паренхимы ПЖ после выполнения ее ВИФУ-абляции остается неоднородной при ТРУЗИ, что затрудняет визуализацию и определение участков возможного рецидива заболевания. Гистосканирование позволяет выполнить прицельную биопсию ПЖ с высокой точностью и, соответственно, раньше выявить местный рецидив РПЖ у пациентов после ВИФУ-абляции.

Одним из существенных ограничений применения гистосканирования оказалось значительное уменьшение объема ПЖ (< 3 см³) после ВИФУ-терапии из-за не-

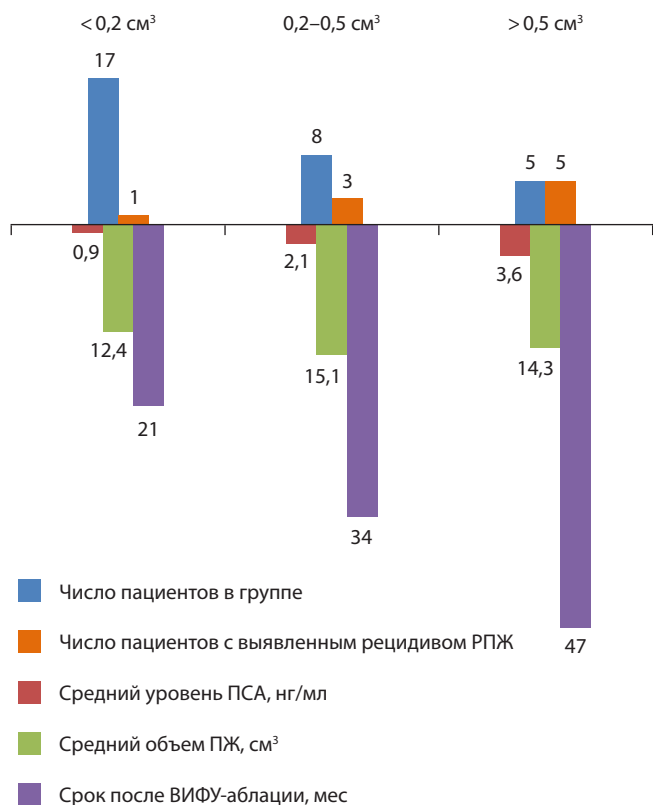


Рис. 3. Разделение на группы по объему подозрительных зон при гистосканировании

возможности отчетливо определить границы железы на фоне рубцово-склеротических изменений.

При мониторинге пациентов после ВИФУ-терапии гистосканирование показало высокую степень достовер-

ности в выявлении рецидива заболевания. Данные гистосканирования при выявлении РПЖ будут использованы также в планировании и выборе ВИФ У-абляции ПЖ как предпочтительного метода лечения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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).
2. Cancer incidence in Sweden 2004. The National Board of Health and Welfare: Stockholm. http://sjp.sagepub.com/cgi/reprint/34/67_suppl/3.pdf
3. Boyle P., Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe 2004. *Ann Oncol* 2005; 16(3):481–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15718248>
4. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2):71–96. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18287387>
5. Parkin D.M., Bray F.I., Devesa S.S. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001; 37(Suppl 8):4–66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602373>
6. Albertsen P. Should patients consider active surveillance? *Cancer*, 2008; 112:2664–70.
7. 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. *Eur Urol Suppl* 2011; 10(2):34.
8. Blana A., Brown S.C., Chaussy C. et al. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: Comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int* 2009; 104:1058–62.
9. Lee H.M., Hong J.H., Choi H.Y. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006; 9:439–43.
10. Poissonnier L., Chapelon J.Y., Rouvière O. et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol* 2007; 51:381–7.
11. Ahmed H.U., Pendse D., Illing R. et al. Will focal therapy become a standard of care for men with localized prostate cancer? *Nature Clin Prac Oncology* 2007; 4(11):632–42.
12. Lecornet E., Ahmed H.U., Moore C.M., Emberton M. Conceptual basis for focal therapy in prostate cancer. *J Endourol* 2010; 24(5):811–8.
13. Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Винаров А.З. и др. Трансректальная доплерография у больных с заболеваниями предстательной железы. ФГУИПП «Кострома», 2004. 88 с.
14. Болезни предстательной железы. Под ред. Ю.Г. Аляева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
15. Fitzpatrick J., Emberton M., Denis L. HistoScanning™ and Its Role in Prostate Cancer Diagnosis, Staging, Treatment and Monitoring. *Eur Urol Review* 2008; 3(1):16–9.
16. Кобзев Д.С., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. и др. Трансректальная эходопплерография в мониторинге больных раком простаты после высокоинтенсивной ультразвуковой абляции (ВИФУ). Андрология и генитальная хирургия. Тезисы научных трудов Всероссийского конгресса по андрологии. Прил. к журн. 2007. С. 38.
17. Epplen R., van Erps T., Thueer D.R. et al. Detection of prostate cancer with HistoScanning. *J Clin Oncol* 2011; 29 (suppl 7; abstr 55).