

На правах рукописи

ГАЛСТЯН АРМЕН МАЙСОВИЧ

**ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫЙ СФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК
В ОБЪЁМЕ ГЕМИАБЛЯЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ
ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

14.01.12 - онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Ростов-на-Дону – 2019

РАБОТА ВЫПОЛНЕНА В ФЕДЕРАЛЬНОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ БЮДЖЕТНОМ УЧРЕЖДЕНИИ «РОСТОВСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (генеральный директор – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, **О.И. Кит**)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Абоян Игорь Артемович

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Шевченко Алексей Николаевич

Официальные оппоненты: **Алексеев Борис Яковлевич** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по науке

Крупин Гертман Евгеньевич – доктор медицинских наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор института урологии и репродуктивного здоровья человека

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится "___" _____ 2019 г. в ___ часов на заседании совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д.208.083.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (344037, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте www.rnioi.ru федерального государственного бюджетного учреждения «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан "___" _____ 2019 г.

Ученый секретарь совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
доктор биологических наук, доцент _____ Дженкова Е.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время основные проблемы диагностики рака предстательной железы (РПЖ) состоят в определении локализации процесса, степени его злокачественности, а также выбора в направлении терапии и вариантов лечения для каждого пациента (Ahmed H.U. et al., 2011). Возрастает количество данных, подтверждающих, что новые методы лечения позволяют контролировать РПЖ с использованием фокальной терапии (ФТ) на таком же уровне, что и текущие «золотые стандарты», в то время как осложнения в результате лечения могут быть значительно ниже (Kuru T.H. et al., 2015; Ganzer R. et al., 2017; Tay K.J. et al., 2017).

Минимально инвазивные стратегии лечения РПЖ, которые доставляют терапию исключительно в зону локализации опухоли, являются наиболее «продвинутыми» и инновационными по причине меньшего риска локального прогрессирования, и потому – метастазирования, по сравнению с тактикой активного наблюдения (АН), в то время как осложнения, связанные с радикальным удалением всего органа при использовании малоинвазивных технологий лечения РПЖ, снижаются (Copeland A. et al., 2015; Matheus W.E. et al., 2017).

РПЖ представляет собой гетерогенное заболевание с поражением, включающим один или множественные очаги опухоли в пределах предстательной железы (ПЖ). Исследованиями показано, что большая часть удаленных препаратов после радикальной простатэктомии (РПЭ) (67,0–87,0%) имеют многофокусное поражение. При этом часто наблюдается так называемая «индексная» (доминантная) опухоль, определяемая по наибольшему размеру и/или самой высокой степени злокачественности по Глиссону, а также один или более отдельных вторичных опухолевых очагов (Masahiro Yashi et al., 2014). Доминантная, по указанным ранее характеристикам, опухоль при морфологическом исследовании используется в качестве определяющего показателя прогноза.

Существует значительное количество исследований, подтверждающих, что именно «индексное поражение» обуславливает естественную динамику роста и прогрессии РПЖ. Кроме того, доказано, что объем «индексной опухоли» является равным или большим от общего объема всех остальных очагов опухоли в 82,0% препаратов после РПЭ, а также, что «индексное поражение» состав-

ляет в среднем 80,0% общего объема опухоли (Thorstein Saeter, 2017).

Критически важным представляется обнаружение «очага индексного поражения» клиницистом перед проведением органосохраняющего лечения РПЖ, в том числе ФТ в объеме HIFU-гемиабляции. Наиболее современными методами детекции «доминантного очага поражения» при локализованном РПЖ являются проведение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (МпМРТ) с последующей стандартной трансперинеальной биопсией ПЖ (Rais-Bahrami S. et al., 2014).

Степень разработанности темы

В настоящее время большинство опубликованных результатов лечения с использованием HIFU посвящено его эффективности в лечении «всей железы», т.е. выполнению тотальной абляции предстательной железы. Проведение гемиабляции ПЖ высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком на сегодняшний день исследуется в большом количестве зарубежных протоколов и демонстрирует многообещающие результаты относительно онкологических и функциональных показателей. Однако применение ультразвуковой гемиабляции, обеспечивающей сопоставимый с тотальной абляцией онкологический результат, требует создания единообразных подходов как в лучевой диагностике поражения (в первую очередь протоколов МпМРТ), так и определения оптимальных схем трансперинеальной биопсии для отбора пациентов.

Данные вопросы являются важными в показаниях к фокальной ультразвуковой гемиабляции и определяют хирургическую тактику, оценку результатов лечения и наблюдения за пациентами, а также основополагающими для оценки последующих результатов. В связи с этим необходима разработка и всесторонняя оценка указанных параметров для приближения фокальной терапии (ФТ) в объеме гемиабляции к результативности конкурирующих методик хирургического лечения локализованного рака предстательной железы.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов локализованным раком предстательной железы.

Задачи исследования

1. Определить информативность различных способов пункции предстательной железы для назначения фокальной терапии.
2. Изучить значение очага «доминантного поражения» у пациентов локализованным раком предстательной железы в выборе объема абляции.
3. Определить показания для выполнения HIFU-гемиабляции пациентам с локализованным раком предстательной железы.
4. Оценить частоту встречаемости послеоперационных осложнений при разных вариантах HIFU-терапии.
5. Провести сравнительное исследование онкологических и функциональных результатов лечения пациентов, подвергшихся тотальной и HIFU-гемиабляции.

Научная новизна исследования

Впервые изучена частота встречаемости «доминантного очага» при локализованном РПЖ, а также описаны его морфологические характеристики с использованием иммуногистохимического метода исследования (изучение экспрессии p53 и Ki-67). Установлены количественные отличия экспрессии p53 и Ki-67 в опухолевой ткани и «доминантном очаге».

Разработана «Диагностическая карта пациента локализованным раком предстательной железы» с целью мониторинга после проведения HIFU-гемиабляции предстательной железы.

Разработана методика выполнения HIFU-гемиабляции предстательной железы.

Впервые проведено сравнительное исследование онкологических и функциональных результатов лечения пациентов методом HIFU и тотальной абляции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

На основании проведенных исследований выполнение промежуточной биопсии является предпочтительным в отборе пациентов для проведения HIFU-гемиабляции.

По результатам проведенных исследований описаны морфологические

особенности и частота выявления «очага доминантного поражения» при раке предстательной железы. Описаны иммуногистохимические характеристики очага «доминантного поражения» путем определения уровня экспрессии маркеров p53 и Ki-67.

Определены критерии отбора пациентов для выполнения ультразвуковой HIFU-гемиабляции при локализованном раке предстательной железы.

Разработана методика выполнения HIFU-гемиабляции, позволяющая осуществлять интраоперационный мониторинг эффективности проведенной абляции, и при необходимости – коррекцию лечебного плана.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой диссертационной работы явилась оценка онкологических и функциональных результатов лечения пациентов локализованным раком предстательной железы методом высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука. В работе использовались клинические, лабораторные морфологические и лучевые методы исследования, а также статистические методы обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Впервые на большом клиническом материале доказана возможность использования метода HIFU-гемиабляции для лечения пациентов локализованным раком предстательной железы.
2. Использование метода HIFU-гемиабляции при локализованном раке предстательной железы не увеличивает количество пациентов с местными рецидивами заболевания, сопровождается небольшим числом осложнений и лучшими функциональными результатами лечения в сравнении с тотальной абляцией.

Степень достоверности и апробации работы

Достоверность проведенного исследования определяется формированием клинического исследования на достаточном количестве пациентов в группах, наличием контрольной группы, использованием методов диагностики и лечения пациентов согласно Руководству Европейской Урологической Ассоциации и Минздрава РФ, обработкой полученных результатов современными методами статистического анализа.

Апробация работы состоялась 24 октября 2018 г. на заседании Ученого Совета ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России. Результаты проведенной научной работы доложены и обсуждены на XIII съезде и XVII Конгрессе Российского Общества Урологов (Москва, 8–10 ноября 2017 г.), а также на XIII Конгрессе Российского общества онкоурологов (Москва, 3–5 октября 2018 г.).

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация посвящена усовершенствованию методики проведения абляции предстательной железы высокоинтенсивным ультразвуком (HIFU) у пациентов локализованным РПЖ, что соответствует паспорту научной специальности 14.01.12 – онкология (п. 2,4).

Внедрение результатов исследования

Полученные результаты исследования используются в работе отделения онкоурологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России и хирургического отделения № 1 МБУЗ КДЦ «Здоровье» г. Ростова-на-Дону.

Публикации результатов исследования

По материалам диссертации опубликовано 7 научных работ в отечественной печати, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Получен патент на изобретение № 2675699 «Способ отбора пациентов для ультразвуковой гемиабляции локализованного рака предстательной железы», от 09.01.2019 г., Бюл. №1, приоритетная справка №2017146552/14 от 27.12.2017.

Личный вклад автора в исследование

Автором проведен аналитический обзор источников отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования. Автор принимал непосредственное участие в клинических исследованиях и лечении больных. Диссертант самостоятельно разработал основные идеи и алгоритм обработки полученных результатов, проводил их анализ, обобщение и подготовку публикаций.

На основании полученных результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 162 страницах текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 2-х глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, библиографии, включающей 48 источников на русском и 135 на иностранных языках, всего 183 источника. Работа содержит 71 рисунок и 11 таблиц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика материала и методов исследования

Клиническая часть диссертационной работы выполнена в виде ретроспективного и проспективного исследований пациентов локализованным РПЖ, которым было проведено оперативное лечение в объёме радикальной простатэктомии, а также методом высокоинтенсивного ультразвука в объёме тотальной и гемиабляции. Пациенты, которым выполнена РПЭ, изучены ретроспективно для оценки морфологического материала и определения информативности различных способов биопсии ПЖ (рисунок 1).

Ретроспективная часть включала 2 группы пациентов: первая группа – (n=120) пациентов, перенесших РПЭ по поводу гистологически верифицированного локализованного РПЖ в 2012–2013 гг. Группа № 2 (n=100) – пациенты с локализованным РПЖ, которым в 2012–2013 гг. выполнена тотальная абляция с использованием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука на аппарате «Sonablate 500V5TCM». Проспективное исследование представлено третьей группой пациентов (n=72), которым выполнено лечение методом HIFU по поводу локализованного РПЖ в объёме гемиабляции (2014–2015 гг.). Данная группа пациентов разделена на 2 подгруппы: подгруппа № 1 (n=50) – это пациенты, которым выполнена HIFU-гемиабляция с верифицированным по данным обследования унилатеральным (поражение одной доли) РПЖ и последующим воздействием на нее. Подгруппа № 2 (n=22) – пациенты, которым выполнена HIFU-гемиабляция при локализованном РПЖ с мультифокальным характером процесса (поражены обе доли), но при этом верифицированным очагом «доми-

нантного поражения» в одной из долей. Данной подгруппе пациентов проводилась абляция доли, в которой он был расположен. В качестве конечной исследуемой точки в группах пациентов выбран срок 36 месяцев после лечения.

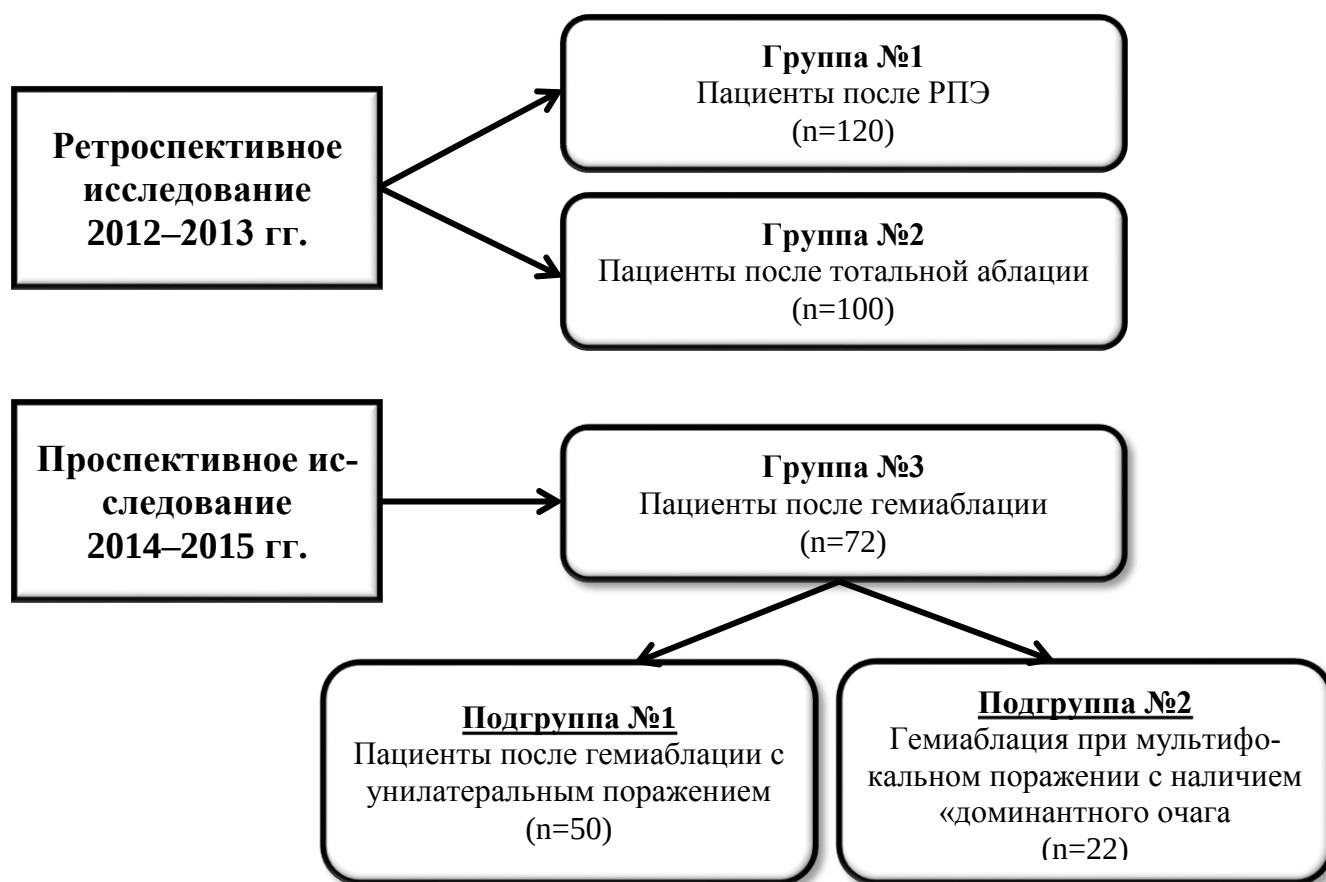


Рисунок 1 Дизайн исследования

Для оценки онкологических и функциональных результатов проведённого лечения в послеоперационном периоде производился мониторинг согласно разработанной «Диагностической карты пациента после проведенной HIFU-терапии», включающей в себя:

- уровень ПСА (3, 6, 12 мес; 24 мес; 36 мес.);
- МпМРТ (12 мес; 24 мес; 36 мес);
- результаты контрольной биопсии ПЖ через 12 мес.;
- шкала IPSS (3, 6, 12 мес; 24 мес; 36 мес.);
- показатели шкалы МИЭФ (3, 6, 12 мес; 24 мес; 36 мес.);
- опросник качества жизни QoL;
- международный опросник качества жизни онкологического пациента EORTC QLQ-C30 (3, 6, 12 мес; 24 мес; 36 мес.)

Контрольные исследования выполнялись в сроки 3, 6, 12, 24 и 36 месяцев после первичного оперативного вмешательства.

Функциональные результаты пациентов были оценены в аспекте качества мочеиспускания путем анализа динамики показателей урофлоуметрического исследования (Qmed – мл/сек), а также показателей шкалы IPSS и опросника качества жизни QoL.

При проведении исследования во всех группах пациентов были использованы различные методы обследования: сбора жалоб, анамнеза заболевания, лабораторное обследование, пальцевой ректальный осмотр, определение уровня простатспецифического антигена (ПСА). Применялись современные методы ультразвуковой диагностики (эластография, гистосканирование), МпМРТ с использованием протокола PI-RADSTM V-2. Морфологическое исследование проводилось по результатам трансректальной 12-точечной и трансперинеальной биопсии предстательной железы.

Критериями включения пациентов в исследование являлись:

1. Пациенты с локализованным РПЖ в стадии T2a-T2c.
2. Пациенты РПЖ группы «низкого и промежуточного риска».
3. Инициальный ПСА <10 нг/мл; Индекс Глисона не более 7 (3+4); G1-2 согласно ISUP 2009 г.
4. Отсутствие экстрапростатической инвазии по данным предоперационной МРТ.
5. Отсутствие регионарного и отдаленного метастазирования.

Критериями исключения пациентов явились:

1. Декомпенсированная сопутствующая соматическая патология.
2. Гистологический тип опухоли (не относящиеся к аденокарциномам).
3. Инициальный ПСА >10 нг/мл для обеих исследуемых групп.
4. Заболевания прямой кишки, препятствующие установке датчика прибора.
5. Лабораторные или клинические признаки острого воспаления мочевых путей.
6. Отказ пациентов от участия в исследовании или наблюдении.

7. Несоблюдение пациентом сроков динамического мониторинга.

Рецидив определялся по результатам динамического комплексного обследования в сроки 3–6 и 12, 24 и 36 месяцев послеоперационного периода.

В первой группе пациентов с проведенной ранее РПЭ преобладали пациенты возрастной группы 56–65 лет ($n=40$ (33%)), в группе с тотальной абляцией пациенты из группы 66–70 лет ($n=28$ (28%)), среди пациентов из группы гемиабляции возрастной категории 50–55 лет ($n=26$ (36,1%)).

При анализе зональной локализации РПЖ выявлено, что в обеих группах преобладали пациенты с новообразованиями в периферической зоне в 65% в группе пациентов после РПЭ, 64% – в группе тотальной абляции и 36% – в группе гемиабляции. Наименьшее количество пациентов в обеих группах наблюдалось с локализацией РПЖ в центральной зоне.

При анализе распределения пациентов, перенесших РПЭ, по TNM наибольшее количество пациентов диагностировано в стадии T2cN0M0 – 50 (41,6%), T2aN0M0 – 36 (30%), T2bN0M0 – 34 (28,3%) пациента соответственно. В группе тотальной абляции наибольшее количество пациентов также отмечено в стадии T2cN0M0 – 38 (38%), T2aN0M0 – 34 (34%) T2bN0M0 – 28 (28%). В группе гемиабляции ПЖ у пациентов диагностирована стадия заболевания T2aN0M0 – у 36 (50%), T2bN0M0 – 14 пациентов (19,4%) T2cN0M0 – 22 (30,6%) соответственно.

Данные, полученные в ходе обследования пациентов в группах, показывают преобладание мультифокального поражения во всех исследуемых группах. На основании полученных результатов выделена группа пациентов с мультифокальным поражением и наличием очага «доминантного поражения» в одной из долей ПЖ (таблица 1).

Значительной разницы в показателях среднего объема предстательной железы в исследуемых группах не выявлено. В группе пациентов после радикальной простатэктомии преобладал показатель степени злокачественности опухоли Grade2, в остальных группах – Grade 1 (от 60% до 80%). Перинеуральная инвазия была наибольшей в группе 1 и отсутствовала в подгруппе 2 пациентов с гемиабляцией. Средний уровень инициального ПСА был больше в

группе пациентов после радикальной простатэктомии и минимальным – во 2-й подгруппе при гемиабляции.

Таблица 1 – Диагностические параметры отбора пациентов исследуемых групп

Показатель	РПЭ (n=120)	Тотальная абляция (n=100)	Гемиабляция	
			подгруппа №1 (n=50)	подгруппа №2 «Доминантный очаг» (n=22)
Средний объем ПЖ, см ³	35	30	24	26
Очаговость поражения по данным Мп-МРТ	Мультифокальное – 84% Унифокальное – 16%	Мультифокальное – 76% Унифокальное – 24%	Унифокальное – 100%	Мультифокальное – 100%
Индекс Глисона	6 (3+3) – 20% 7 (3+4) – 60% 7 (4+3) – 20%	6 (3+3) – 40% 7 (3+4) – 20% 7 (4+3) – 20%	6 (3+3) – 60% 7 (3+4) – 30% 7 (4+3) – 10%	6 (3+3) – 70% 7 (3+4) – 30%
Grade	Grade 1 – 40% Grade 2 – 60%	Grade 1 – 60% Grade 2 – 40%	Grade 1 – 70% Grade 2 – 30%	Grade 1 – 80% Grade 2 – 20%
Перинеуральная инвазия, %	35,0	10,0	5,0	отсутствовала
Средний уровень инициального ПСА, нг/мл	7,8	5,4	4,2	3,8

Методы обследования пациентов. Клиническое обследование пациентов включало следующий перечень исследований: анализ жалоб, анамнеза заболевания, осмотр, пальпация, общий и биохимический анализы крови, мочи, определение уровня ПСА, ЭКГ, пальцевое ректальное исследование. Выполняли магнитно-резонансную томографию органов малого таза в мультипараметрическом режиме, рентгеновскую компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, остеосцинтиграфию. У больных по результатам проведенного комплексного обследования и результатам полифокальной биопсии ПЖ определяли стадию рака предстательной железы по системе TNM (Tumour Nodus Metastasis).

Биопсия предстательной железы. Большинство исследований показано, что стандартная 6–12-точечная биопсия ПЖ под контролем трансректального ультразвукового исследования (ТРУЗИ) является недостаточно достоверным методом в определении одностороннего поражения, имея отрицательную прогностическую значимость <50%. Именно поэтому, трансперинеальная (про-

межностная) стандартная картирующая биопсия, а не стандартная 12-точечная биопсия ПЖ под контролем ТРУЗИ, считается оптимальным методом диагностики в отборе пациентов для фокальной терапии.

Обоснование необходимости выполнения расширенной биопсии ПЖ при планировании фокальной терапии (по результатам морфологического исследования пациентов, перенесших РПЭ, n=120). Для выработки доказательной базы необходимости выполнения пациентам расширенной промежностной биопсии ПЖ была ретроспективно проанализирована группа пациентов, у которых РПЖ был верифицирован по данным стандартной трансректальной 12-точечной биопсии.

В последующем всем пациентам выполнена радикальная простатэктомия в МБУЗ КДЦ «Здоровье» в период 2012–2013 гг.

Полученный операционный материал был изучен в ходе морфологического исследования для установления низкой специфичности трансректальной биопсии для планирования ФТ, вследствие невозможности выявления при такой методике «очага доминантного поражения» (англ. Index Lesion).

Сопоставление результатов морфологического исследования препаратов РПЭ с результатами предшествующих пункционных биопсий показало, что промежностные биопсии позволяют на гистологическом материале определять все части ПЖ, а также проводить более точную топическую диагностику расположения опухоли и определять характер ее роста.

Промежностная биопсия простаты в сравнении со стандартной 12-точечной биопсией позволяет с большей достоверностью выявлять ограниченный одноузловой РПЖ, производить оценку его распространённости и локализации.

Трансперинеальную биопсию необходимо использовать для выявления «доминантного очага» опухоли при мультифокальном РПЖ путем оценки его морфологической структуры и определения статуса пролиферативной активности опухоли на основе ИГХ-исследования.

Трансректальная 12-точечная биопсия обладает низкой информативностью в определении мультифокального характера роста РПЖ, что доказывает необходимость выполнения промежностной биопсии с отбором не менее 40 то-

чек, которая и использовалась нами как стандарт при отборе пациентов для фокальной терапии в объеме гемиабляции.

Проведённое после промежностной 40-точечной биопсии ИГХ-исследование показало отличие содержания маркеров p53 и Ki-67 в «доминантном очаге поражения» и других участках опухоли. В частности, уровень экспрессии p53 в «доминантном очаге» – 18%, вне его – 9 %; уровень экспрессии Ki-67 в «доминантном очаге» – 19%, вне его – 11%.

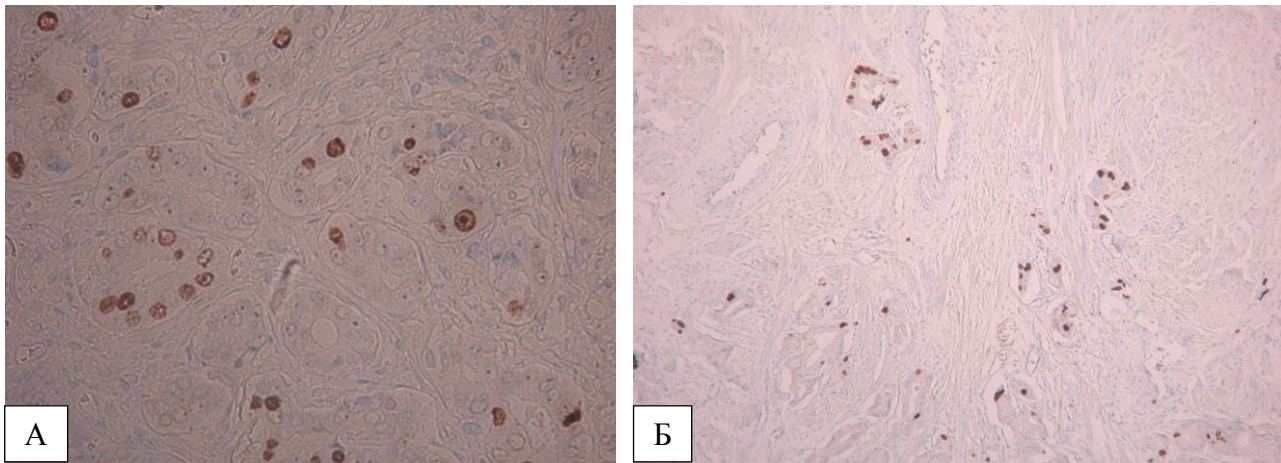


Рисунок 2. Уровень экспрессии в «доминантном очаге»: А – p53, Б – Ki-67

Учитывая высокую чувствительность и специфичность современной технологии МпМРТ в отношении определения «индексного поражения» при локализованном РПЖ, а также возможность в определении анатомического местоположения данных поражений при выполнении промежностной биопсии ПЖ с отбором не менее 40 точек, сочетание МпМРТ и трансперинеальной картирующей биопсии является основной диагностической стратегией в отборе пациентов для ФТ, в том числе HIFU-гемиабляции.

Проведение HIFU-терапии в объеме гемиабляции при доказанных унифокальных или унилатеральных опухолях ПЖ с низким риском прогрессии имеет отличительные особенности на основных этапах оперативного вмешательства, а именно:

- первоначально на этапе планирования с учетом данных предоперационной перинеальной биопсии, результатов МпМРТ производится маркировка плана лечения пораженной доли с определением «латеральных границ гемиабляции»;

- на этапе определения лечебного плана при осуществлении гемиабляции нет необходимости детекции сосудисто-нервного пучка пораженной доли для получения более четкого отрицательного «края гемиабляции»;

- в режиме лечения необходимо выполнять остановку процедуры после воздействия на каждые 25% зон предполагаемой абляции для более четкого контроля эффективности и коррекции плана абляции. После остановки процедуры необходимо включение функции обновления изображений «англ. Update» для получения изображения ПЖ в реальном времени. Это необходимо для оценки степени интраоперационного отека ПЖ, а в дальнейшем – коррекции плана лечения;

- при проведении гемиабляции также необходимо использование только стандартного, без использования альтернативных циклов, лечения в связи с возможностью потери энергии и недостаточной эффективностью процедуры.

По нашему мнению, диапазон лечения должен составлять интервал от латерального контура пораженной доли до транзиторной зоны с отступлением от апекса не менее 5 мм до базальных отделов (рисунок 3).

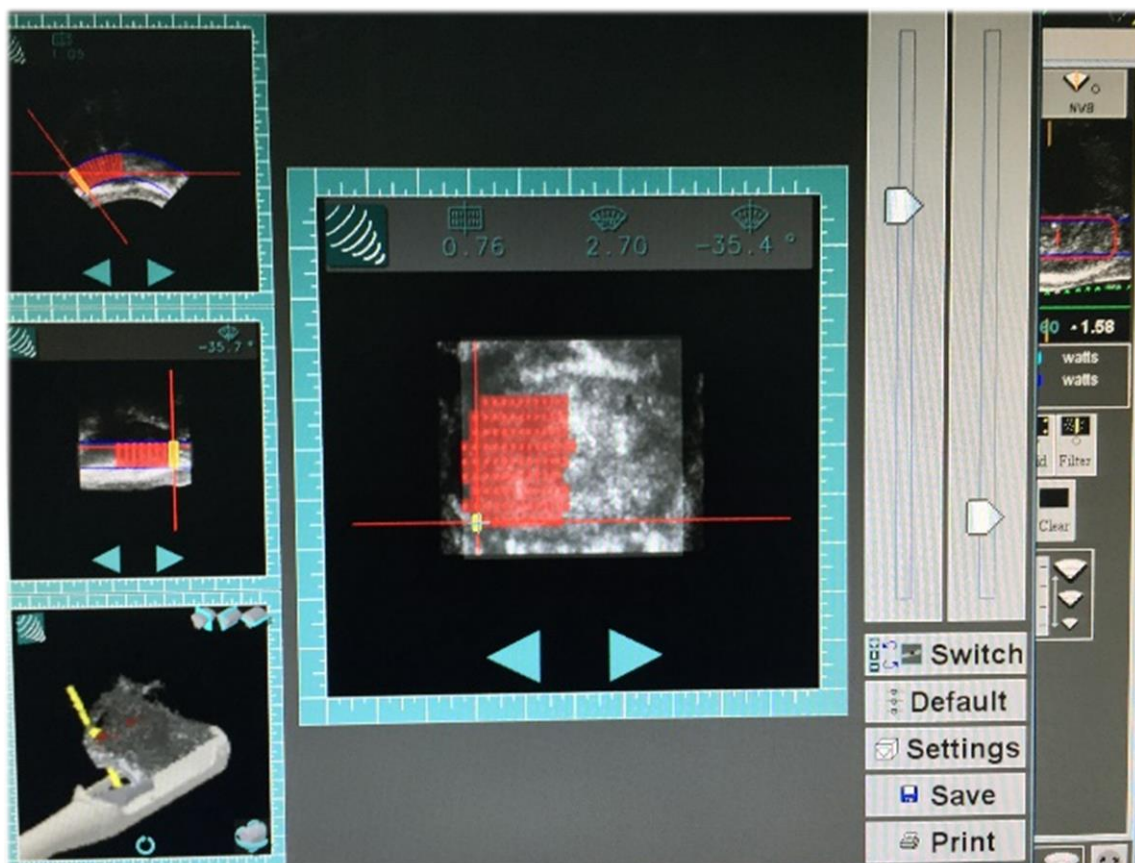


Рисунок 3. Границы лечебного плана при осуществлении гемиабляции ПЖ

Таким образом, высокоинтенсивная ультразвуковая гемиабляция у тщательно отобранной группы пациентов с локализованным РПЖ дает возможность воздействовать только на пораженную долю ПЖ, позволяя сохранить таким образом интактной непораженную.

Преимуществами данной техники являются уменьшение времени операции, сроков госпитализации пациента, отсутствие необходимости дренирования и выполнения пациенту цистостомического дренажа, уменьшение периода дизурических проявлений, снижение выраженности интраоперационного отека ПЖ, высокий процент сохранения эректильной функции на дооперационных параметрах. Однако применение гемиабляции возможно лишь в специализированных медицинских центрах, обладающих соответствующей технической базой и подготовленными специалистами для обеспечения эффективности всего лечебно-диагностического процесса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Послеоперационные осложнения HIFU после выполненной тотальной и гемиабляции ПЖ. Выполнение тотальной абляции предстательной железы сопровождается рядом осложнений, связанных с высокотемпературным воздействием на ткань ПЖ и смежных с ней органов (таблица 2).

Таблица 2 – Ранние и поздние осложнения пациентов после тотальной и гемиабляции

Осложнения		Тотальная абляция (n=100)		Гемиабляция (n=72)	
		абс. ч.	%	абс. ч.	%
Ранние	Инфекция мочевой системы	13	13,0	2	2,8*
	Макрогематурия	5	5,0	0	0
	Симптомы дизурии	17	17,0	4	5,5*
	Промежностные боли	9	9,0	1	1,4*
Поздние	Стриктура уретры	2	2,0	0	0
	Склероз шейки мочевого пузыря	12	12,0	2	2,8*
	Недержание мочи 1 степени	2	2,0	0	0
	Эректильная дисфункция	55	55,0	15	20,8*

Примечание. * – достоверные отличия от показателей в группе с тотальной абляцией ($p < 0,05$)

За счёт оказанного воздействия у пациента отмечается выраженный послеоперационный отёк ПЖ с развитием острой задержки мочеиспускания. В связи с этим пациенту перед самой процедурой абляции выполняется троакарная цистостома, которая удаляется в среднем через 3 недели после снижения отёка и воспалительных изменений ткани ПЖ. Поэтому пациенты часто испытывают дискомфорт и болевые ощущения в области промежности и малого таза. В предоперационном периоде при подготовке пациентов к оперативному вмешательству посев мочи должен быть стерильным. Однако наличие любого длительно функционирующего мочевого дренажа является фактором риска манифестации инфекции мочевой системы в послеоперационном периоде и требует специальной медикаментозной коррекции.

Недержание мочи после тотальной абляции ПЖ у пациентов в нашем наблюдении встречалось достаточно редко и, как правило, носило кратковременный и неустойчивый характер. В настоящее время все пациенты удерживают мочу.

Эректильная дисфункция у пациентов после тотальной абляции ПЖ является достаточно распространенной, что связано как с возрастной категорией пациентов, так и высокотемпературным воздействием при проведении абляции, в том числе зоны расположения сосудисто-нервных пучков в обеих долях. Несмотря на то, что прибор для проведения лечения методом HIFU имеет возможность доплерографического исследования зоны расположения сосудисто-нервных пучков и ограничения абляции этих участков, определенная температурная реакция тканей в этих зонах отмечается, в связи с чем, безусловна тенденция к угнетению эректильной функции при наблюдении пациентов в группе тотальной абляции.

Онкологические результаты лечения. Клиническую значимость предлагаемого способа отбора пациентов для HIFU-гемиабляции оценивали методом сравнительного анализа в двух группах пациентов, оперированных по поводу локализованных форм РПЖ.

Согласно проспективной части дизайна исследования пациенты группы гемиабляции разделены на 2 подгруппы (пациенты с унилатеральным поражением (n=50), пациенты с мультифокальным поражением и наличием верифици-

рованного «очага доминантного поражения», при этом гемабляция выполнена в доле, где этот очаг был определен ($n=22$)).

Наблюдение пациентов в динамике проводилось нами согласно разработанной «Диагностической карты мониторинга пациентов, подвергшихся HIFU-терапии». Непосредственная оценка результатов хирургического лечения РПЖ в изучаемых группах осуществлялась через 3, 6 и 12 месяцев в течение первого года наблюдения и в последующем – один раз в год в течение 3-х лет после выполнения операции. Временной показатель изучения отдаленных результатов лечения в изучаемой группе и группе контроля составил 36 месяцев с момента операции. Необходимо отметить, что у пациентов изучаемой группы в связи с невозможностью адекватной интерпретации показателей уровня ПСА к первому году послеоперационного наблюдения выполнялась контрольная биопсия ПЖ для исключения гистологического рецидива или прогрессии заболевания (вовлечение в онкологический процесс непораженной доли).

Сравнительная характеристика динамики ПСА в группах тотальной и гемабляции, полученная при динамическом мониторинге пациентов, представлена на рисунке 4.

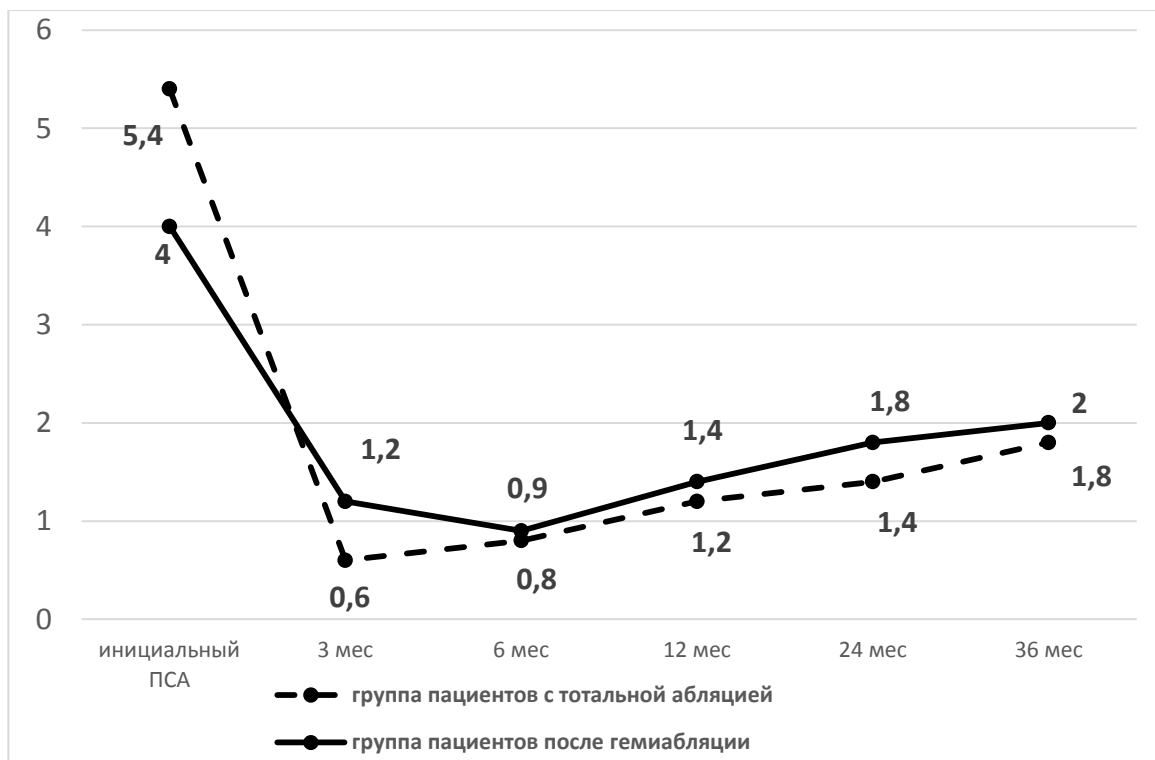


Рисунок 4. Динамика уровня ПСА в группах тотальной абляции и гемабляции

При динамической оценке уровня ПСА выявлено, что минимальное значение уровня ПСА в группе тотальной абляции достигнуто к 3-м месяцам наблюдения, и составило 0,6 нг/мл; в группе гемиабляции минимальное значение ПСА отмечено к 6 месяцам и составило 0,8 нг/мл. В последующем в обеих группах отмечалась четкая направленность изменений к медленному нарастанию уровня ПСА. К 36 месяцам наблюдения в группе тотальной абляции ПСА составил 2 нг/мл, в группе гемиабляции – 1,8 нг/мл.

В обеих исследуемых группах по результатам контрольной биопсии ПЖ через 12 месяцев после лечения оценивался гистологический рецидив. Выполнение промежуточной биопсии даёт более точную топическую диагностику и оценку возможного рецидива. Однако в результате послеоперационных процессов в ткани ПЖ, которые приводят к выраженному сморщиванию и уменьшению объема ПЖ в указанные сроки, особенно после тотальной абляции, нами также применялась с целью контроля 12-точечная трансректальная биопсия.

По результатам контрольной биопсии рецидив аденокарциномы ПЖ в группе тотальной абляции составил 12%. Поскольку группа гемиабляции в нашем исследовании была разнородна, то гистологический рецидив был оценен в двух подгруппах. В первой подгруппе пациентов с унилатеральным поражением гистологический рецидив после контрольной биопсии составил 6,9%. В группе пациентов гемиабляции с верифицированным «очагом доминантного поражения» гистологического рецидива после контрольной биопсии через 12 месяцев выявлено не было. Таким образом, при оценке онкологических результатов операции пациентов обеих групп, отмечены сопоставимые цифры по радикальности хирургического лечения локализованного РПЖ.

Функциональные результаты лечения. Также при оценке результатов хирургического лечения в обеих группах оценивались функциональные результаты. С этой целью пациенты производили в динамике заполнение опросников IPSS, МИЭФ-5, индекса качества жизни QoL, а также опросника качества жизни онкологического пациента EORTC QLQ-C30 в обеих исследуемых группах.

В результате анализа выявлено, что пациенты в группе гемиабляции легче адаптировались и сроки реабилитации после выполненного вмешательства

значительно сокращались в сравнении с тотальной абляцией ПЖ.

В таблице 3 представлены общие результаты проведенных оперативных вмешательств в группах пациентов с тотальной и HIFU-гемиабляцией РПЖ. Функциональные результаты, оцениваемые нами как с помощью заполнения пациентами валидизированных шкал, так и с помощью инструментальных методов обследования, оказались выше для пациентов группы с гемиабляцией.

Таблица 3 – Общие сравнительные результаты HIFU-терапии локализованного РПЖ в исследуемых группах на разных этапах наблюдения

Показатель	Группа № 2 (тотальная абляция) n=100					Группа № 3 (гемиабляция) n=72				
	Срок наблюдения, мес..					Срок наблюдения, мес..				
	3	6	12	24	36	3	6	12	24	36
ПСА, нг/мл	0,6	0,8	1,2	1,4	1,8	1,2	0,9	1,4	1,8	2,0
Гистологический рецидив, %	12%					Подгруппа № 1 – 6,9% Подгруппа № 2 – 0				
IPSS, балл	20	18	16	11	10	7	6	5	3	2
УФМ Qmax, мл/с	8	10	12	14	14	12	14	16	18	18
МИЭФ-5, балл	-	5	6	7	9	-	16	19	21	24
QoL, балл	5	4	3	2	1	2	2	1	1	1

Таким образом, основополагающими факторами, определяющими отбор пациентов для фокальной терапии РПЖ, являются точная дооперационная детекция «очага индексного поражения» с использованием современных возможностей МпМРТ (PIRADS-V2), последующим выполнением стандартной промежуточной биопсии ПЖ и прицельным забором гистологического материала выявленных при МпМРТ очагов. Данный подход позволяет разделить пациентов по объёму поражения предстательной железы на следующее группы: мультифокальное поражение в пределах обеих долей и наличием «очага доминантного поражения» в одной из них; унилатеральное поражение (в пределах одной доли), а также унифокальное (одноочаговое) поражение в пределах одной доли. Данный подход является детерминирующим в последующем выборе лечебной тактики и объёме органосохраняющего лечения РПЖ.

Однако определение «очаговости» поражения не может являться единственным фактором, определяющим объем оперативного вмешательства. В настоящее время как Европейской Ассоциацией Урологов, так и другими консенсусными группами не определено точных критериев отбора пациентов для фокального воздействия при локализованном РПЖ, в том числе гемиабляции.

Таким образом, при анализе проведенного исследования, необходимо заключить, что в настоящее время фокальная терапия в объеме HIFU-гемиабляции при проведении высокоточной диагностики и строгом соблюдении критериев отбора отвечает всем принципам персонифицированного подхода в лечении РПЖ и является методом, показывающим онкологические результаты, сопоставимые с другими методами лечения, при низком уровне послеоперационных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Сопоставление результатов морфологического исследования препаратов РПЭ с результатами предшествующих пункционных биопсий показало, что трансперинеальная биопсия позволяет проводить более точную топическую диагностику расположения опухоли и определять характер её роста.

2. Трансперинеальную биопсию необходимо использовать для выявления «доминантного очага» опухоли при мультифокальном РПЖ путем проведения ИГХ-исследования (уровень экспрессии p53 в доминантном очаге поражения составляет 18% против 9% вне его, уровень экспрессии Ki-67 в доминантно очаге 19%, и 11% – вне его). Полученные результаты впоследствии позволяют выполнить пациентам гемиабляцию ПЖ на стороне локализации «доминантного очага».

3. Выполнение гемиабляции не увеличило число гистологических рецидивов рака предстательной железы. Накопление опыта в проведении HIFU по результатам наблюдения за пациентами в сроки 36 месяцев позволило сократить число рецидивов с 12,0 до 6,9%. Выполнение гемиабляции доли ПЖ, где локализовался «доминантный очаг» (подгруппа № 2 – 22 пациента) по результатам проведенной через 12 месяцев контрольной биопсии ни в одном из случаев не привела к рецидиву «доминантного очага» на стороне абляции.

4. Применение гемиабляции ПЖ при 3-летнем сроке наблюдения позволило достоверно ($p < 0,05$) сократить число послеоперационных осложнений: склероз шейки мочевого пузыря развился в 2,8% случаев против 12,0% при тотальной абляции; частота встречаемости инфекции мочевых путей 2,0% в группе гемиабляции против 13% в группе тотальной абляции; промежностные боли – 1,0% против 9,0%.

5. Оценка функциональных результатов лечения пациентов при 3-летнем сроке наблюдения выявила достоверные ($p < 0,05$) преимущества гемиабляции перед тотальной на всех этапах наблюдения. Применение гемиабляции ПЖ ($p < 0,05$) повышает качество жизни пациентов, особенно молодого возраста, что выражается в сохранении эректильной функции в 79,2% случаев, против 45% при тотальной абляции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления очага «доминантного поражения» и планирования пациенту фокальной терапии в объёме гемиабляции необходимо выполнение трансперинеальной стандартной биопсии ПЖ.

2. Для определения «доминантного очага поражения» необходимо иммуногистохимическое исследование биоптатов с определением уровня экспрессии маркеров p53 и Ki-67.

3. При осуществлении мониторинга пациентов после HIFU-гемиабляции целесообразно использование «Диагностической карты пациента локализованным РПЖ», включающей следующие показатели:

- уровень ПСА (3, 6, 12 мес.; 24 мес.; 36 мес.);
- МпМРТ (12 мес.; 24 мес.; 36 мес.);
- результаты контрольной биопсии ПЖ через 12 мес.;
- шкала IPSS (3, 6, 12 мес.; 24 мес.; 36 мес.)
- показатели шкалы МИЭФ (3, 6, 12 мес.; 24 мес.; 36 мес.)
- опросник качества жизни QoL;
- международный опросник качества жизни онкологического пациента EORTC QLQ-C30 (3, 6, 12 мес.; 24 мес.; 36 мес.).

4. При проведении оперативного лечения в объёме HIFU-гемиабляции

необходимо использование разработанной на основании результатов исследования методики.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **HIFU: перспективы применения в онкоурологии / И.А. Абоян, А.М. Галстян, А.О. Гранкина, А.Ю. Максимов // Научный журнал КубГАУ (Scientific Journal of KubSAU). – 2016. – №8 (122). – С. 264-277.**
2. **HIFU-гемиабляция у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы / И.А. Абоян, А.М. Галстян, К.И. Бадьян, С.М. Пакус // Журнал «Экспериментальная и клиническая урология». – 2018. – №1. – С.42-46.**
3. **Место HIFU в лечение рака предстательной железы современное состояние проблемы (обзор литературы) / И.А. Абоян, К.И. Бадьян, С.М. Пакус, А.М. Галстян, Д.С. Павлов // Уральский Медицинский Журнал. – 2017. – №2 (146). – С.69-74.**
4. **Мониторинг пациентов с раком предстательной железы после HIFU-терапии / И.А. Абоян, А.М. Галстян, С.Л. Слюсарев, К.И. Бадьян, С.М. Пакус, С.В. Павлов // Материалы IX Конгресса Российского Общества Онкоурологов. – Москва. 3 октября 2014 г. – С. 20.**
5. **Диагностическая ценность гистосканирования предстательной железы: результаты 200 биопсий / И.А. Абоян, С.Л. Слюсарев, К.И. Бадьян, А.М. Галстян, Е.Е. Усенко, Б.И. Нечепаяев, М.Н. Родзянко, С.В. Павлов // Материалы IX Конгресса Российского Общества Онкоурологов. – Москва. 3 октября 2014 г. – С. 20.**
6. **Рак предстательной железы: актуальные вопросы стадирования и прогнозирования / И.А. Абоян, К.И. Бадьян, С.В. Грачев, А.М. Галстян, С.И. Лемешко, Д.С. Павлов // Журнал фундаментальной медицины и биология. – 2016. – № 3. – С. 51-55.**
7. **Пат. 2676599 Российская Федерация, МПК А61N, А61В. Способ отбора пациентов для ультразвуковой гемиабляции локализованного рака предстательной железы [текст] / Абоян И.А., Маликов Л.Л., Галстян А.М., Бадьян К.И. заявитель и патентообладатель Галстян Армен Маисович (RU), - №2017146552; заявл. 27.12.2017; опубл. 09.01.2019, Бюл. №1.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АН	– активное наблюдение
ДВИ	– диффузно-взвешенные изображения
ДГПЖ	– доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ЗНО	– злокачественное новообразование
ИГ	– Индекс Глисона
МпМРТ	– мультипараметрическая магнитнорезонансная томография
ПЖ	– предстательная железа
ПРИ	– пальцевое ректальное исследование
ПСА	– простат-специфический антиген
РПЖ	– рак предстательной железы
РПЭ	– радикальная простатэктомия
ПЖ	– предстательная железа
СНМП	– симптомы нижних мочевых путей
ТРУЗИ	– Трансректальное ультразвуковое исследование
ФТ	– фокальная терапия
ЭД	– эректильная дисфункция
ЭК	– эндоректальная катушка
DCE	– МРТ с динамическим контрастным усилением
HIFU	– High-Intensity Focused Ultrasound
PI-RADS™ V-2	– Prostate Imaging Reporting and Data System version 2. 2015.