

Фомкин Р.Н., Шатылко Т.В.

Методика HistoScanning в диагностике местных рецидивов рака предстательной железы после высокоинтенсивной ультразвуковой абляции

ФГБОУ ВО „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“
Минздрава России, г. Саратов

Fomkin R.N., Shatylo T.V.

HistoScanning technique for detection of local relapse after high-intensity ultrasound ablation for prostate cancer

Резюме

Цель исследования. Установить возможную роль применения методики HistoScanning в наблюдении за пациентами, перенесшими HIFU-абляцию по поводу рака простаты. Материал и методы. В исследование вошли 80 пациентов, которым в клинике урологии СГМУ в разные сроки (диапазон: 36 – 84 месяцев; медиана – 52 месяца) была выполнена трансуретральная резекция и HIFU-абляция. Всем пациентам в ходе наблюдения выполнялся анализ крови на простат-специфический антиген (PSA), трансректальное ультразвуковое исследование и гистосканирование резидуальной ткани. Результаты. У 72 пациентов из 80 были обнаружены подозрительные очаги при гистосканировании на протяжении наблюдения. У 11 пациентов показатель VHS, характеризующий суммарный объём подозрительных очагов, достигал более 1 см³; у 10 из них был зафиксирован биохимический рецидив по Stuttgart (90.9%). Значимыми предикторами биохимического рецидива являлись надир PSA более 1.0 нг/мл (отношение рисков [ОР]: 3.1; доверительный интервал [ДИ]: 1.7 – 3.5) и показатель VHS/Vрез. более 0.5 (ОР: 4.9; ДИ: 3.9 – 5.5). У 10 пациентов достижение порогового значения VHS/Vрез. (> 0.5) предшествовало рецидиву на ≥ 3 месяца. Заключение. HistoScanning может оказаться полезным при наблюдении за пациентами после HIFU-абляции при раке простаты, но требует дальнейшей стандартизации и валидации.

Ключевые слова: абляция, биопсия, биохимический рецидив, наблюдение, рак простаты, рецидив, трансректальная ультрасонография, HIFU, HistoScanning, PSA

Summary

Objective. To determine a possible role for HistoScanning technique in surveillance for patients who underwent HIFU-ablation for prostate cancer. Material and methods. Eighty patients who underwent transurethral resection and HIFU-ablation in university clinic with different follow-up duration (range: 36 – 84 months; median – 52 months) were included in this study. All patients underwent prostate specific antigen (PSA) testing, transrectal ultrasound examination and HistoScanning of residual prostatic tissue during follow-up. Results. Overall, 72 patients of 80 had suspicious lesions on HistoScanning during post-HIFU surveillance. Eleven patients had VHS value, which is the sum of volume of suspicious lesions, exceeding 1 cm³; 10 patients experienced biochemical relapse by Stuttgart definition (90.9%). Significant predictors of biochemical relapse were PSA nadir over 1.0 ng/ml (hazard ratio [HR]: 3.1; confidence interval [CI]: 1.7 – 3.5) and VHS / Vres. ratio over 0.5 (HR: 4.9; CI: 3.9 – 5.5). Ten patients reached VHS / Vres. threshold value (> 0.5) ≥ 3 months before meeting criteria for Stuttgart biochemical failure. Conclusion. HistoScanning may prove useful for surveillance for patients who underwent HIFU-ablation for prostate cancer, but it still requires further standardization and validation in this setting.

Key words: ablation, biochemical failure, biopsy, HIFU, HistoScanning, prostate cancer, PSA, relapse, transrectal ultrasonography

Введение

За последние десятилетия онкоурология достигла больших успехов в лечении рака предстательной железы (РПЖ). В современной литературе, посвящённой изучению онкоспецифической и безрецидивной выжи-

ваемости при этом заболевании, обсуждаются пятнадцатилетние и даже двадцатилетние сроки, если речь идёт о ранних формах РПЖ и своевременном начале лечения. Этими успехами мы обязаны методам ранней диагностики и постоянному техническому совершенствованию

радикальной хирургии простаты. К сожалению, радикальная простатэктомия, обеспечивающая оптимальный онкологический контроль при РПЖ, даже в нервосберегающей модификации может приводить к серьезным функциональным нарушениям, среди которых особенно сильным негативным влиянием на качество жизни обладают недержание мочи и эректильная дисфункция.

Учитывая тяжёлые функциональные последствия и высокую частоту индолентных форм РПЖ, была предложена тактика активного наблюдения, применяемая тогда, когда рак соответствует определённым критериям, характеризующим неагрессивное течение заболевания. С одной стороны, активное наблюдение обеспечивает идеальную сохранность функционального статуса, а с другой - его долгосрочные онкологические результаты остаются спорными.

Всё это привело к возросшему интересу к аблативным методикам лечения РПЖ, которые могут представлять собой золотую середину между двумя крайностями - немедленной радикальной простатэктомией и активным наблюдением. Субтотальная и фокальная абляция в любой из модальностей может обеспечивать компромисс между онкологическим и функциональным результатом лечения. Такие вмешательства могут приводить к более полному сохранению эректильной функции и удержания мочи, чем простатэктомия, и в то же время претендуют на условную радикальность.

Абляция с помощью высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) является перспективным и активно изучаемым методом лечения РПЖ [1]. HIFU-абляция выгодно отличается от других модальностей уникальной возможностью бесконтактного выполнения через стенку прямой кишки без нарушения её целостности (при ней не требуется пункции и введения игольчатого зонда или проводника в толщу тканей), а также максимальной прецизионностью - фокальный очаг аблативного воздействия не превышает нескольких миллиметров в размере. [2, 3]

Одна из проблем, ассоциированных с применением аблативных методик в лечении рака простаты, заключается в отсроченном наблюдении за пациентами. Традиционные определения биохимического рецидива неприемлемы, так как в организме в любом случае остаются интактные ткани предстательной железы, создающие относительно высокий фоновый уровень простат-специфического антигена (PSA), а подвергшиеся абляции опухолевые массы по мере резорбции приводят к значительной флуктуации значений концентрации PSA в сыворотке крови. [4] С другой стороны, применение визуализационных методов исследования для контроля за состоянием простаты после её абляции также затруднено за счёт изменения конфигурации простаты, формирования полостей неправильной формы в зоне терапевтического воздействия, развития склеротических процессов и появления кальцинатов. [5] Сложные акустические характеристики резидуальной ткани, большое количество артефактов, «теней» и «колодцев» зачастую делают ультразвуковую остаточной ткани после HIFU-абляции

почти невыполнимой задачей. Интерпретация результатов магнитно-резонансной томографии малого таза тоже может быть проблематичной из-за отсутствия каких-либо стандартов для описания изменений после ультразвуковой абляции простаты, нарушения соотношения различных тканей и изменённой ангиоархитектоники, затрудняющей оценку распределения и накопления контрастного вещества. [6] Всё это делает необходимым поиск более адекватных методов, способных констатировать неудачу лечения и локальный рецидив заболевания на более ранних сроках, позволяющих выполнить спасительное лечение в той или иной модальности (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, повторная HIFU-абляция) до дальнейшего прогрессирования заболевания и появления метастазов аденокарциномы. [7]

В качестве такого метода может применяться компьютер-ассистированная ультразвукография предстательной железы на аппарате AMD HistoScanning («гистосканирование»). Это инновационная неинвазивная технология, основанная на интерпретации ультразвукового сигнала, отражённого и рассеянного от микроскопических поверхностей в структурно неоднородных участках простаты («backscatter»), предложенная как инструмент для диагностики РПЖ. [8, 9] Вращение трансректального бипланарного ультразвукового датчика позволяет получить трёхмерную модель предстательной железы, на которой будут маркированы подозрительные на наличие рака участки. Это позволяет оценить количество, локализацию, объём и конфигурацию предполагаемых очагов аденокарциномы и запланировать прицельную трансректальную биопсию с наведением в реальном времени. [10] Первые исследования, выполненные с тщательно отобранным контингентом пациентов, показали, что корреляция между объёмом подозрительных зон и РПЖ в удалённом при простатэктомии препарате высока и статистически значима. [11] Дальнейшая валидация была малоуспешной, на основании чего многие авторы высказывались против рутинного клинического использования методики. [12, 13] В целом, HistoScanning является интересным способом инструментальной диагностики, но не выходящим за рамки экспериментального применения. [14, 15]

Учитывая недостатки вышеописанных методов диагностики местного рецидива рака простаты после HIFU-абляции, рационально изучить эту новую модальность визуализации для выявления рецидивных очагов РПЖ. Не исключено, что обнаружение backscatter-сигнала сможет сохранить диагностическую ценность даже в условиях, нарушающих интерпретацию макроскопической ультразвукографической картины. [10] Кроме того, гистосканирование является более простым и быстрым методом по сравнению с магнитно-резонансной томографией малого таза, а также позволяет выполнять прицельную биопсию из подозрительных очагов в режиме TrueTargeting, что актуально при диагностике местных рецидивов РПЖ после HIFU-абляции, так как при этом стандартная биопсия под ультразвуковым наведением нередко становится затруднительной из-за нестандартной конфигурации железы и выраженных фиброзных изменений.

Материалы и методы

В исследование вошли 80 пациентов, которым в клинике урологии СГМУ в период с января 2011 г. по январь 2015 г. была выполнена трансуретральная резекция и HIFU-абляция предстательной железы. Монополярная трансуретральная резекция простаты рутинно применяется в нашей клинике с целью уменьшения объёма ткани, подлежащей аблативному воздействию, и снижения частоты обструктивных осложнений. Резидуальная ткань простаты подвергается тотальной HIFU-абляции в тот же день сразу после резекции, пока сохраняется действие спинальной анестезии. Для HIFU-абляции применялся аппарат EDAP TMS Ablatherm (Франция).

Специфических критериев включения в исследование не было, так как они определялись характером планируемого лечения и стандартным набором показаний к HIFU-абляции простаты: гистологически верифицированный РПЖ низкой степени онкологического риска (PSA < 10 нг/мл, стадия T1, сумма баллов Глисона 3 + 3), отсутствие заболеваний прямой кишки и анального канала, отсутствие калькулёзного простатита, отказ пациента или невозможность выполнения радикальной простатэктомии и т.д.

Основным критерием исключения было выполнение HIFU-абляции в условиях спасительной (сальважной) терапии, т.е. при местном рецидиве после радикальной простатэктомии, лучевой терапии или первого сеанса HIFU.

Медиана периода наблюдения за пациентами составила 40 месяцев (диапазон: 15 - 72 месяцев). В рамках протокола наблюдения всем пациентам каждые 3 месяца выполнялось определение уровня PSA, трансректальное ультразвуковое исследование с доплерографией на аппарате BK ProFocus (Бельгия) и сканирование резидуальной ткани простаты с помощью аппарата AMD HistoScanning (Бельгия).

Отслеживался срок до наступления биохимического рецидива, который констатировался по Штутгартскому определению (повышение уровня PSA на 1.2 нг/мл выше надира). При биохимическом рецидиве выполняли трансректальную биопсию простаты в режиме TrueTargeting с целью верификации местного рецидива. Кроме того, контрольную трансректальную биопсию выполняли всем пациентам через 1 год после HIFU-абляции.

На каждом визите определялся суммарный объём вокселей с подозрительным backscatter-сигналом по данным гистосканирования (VHS). Этот параметр, наряду с возрастом, стадией (T1a, T1b или T1c), биохимическими показателями (PSA до операции, надир PSA, последний уровень PSA), объёмом простаты до вмешательства (Vпрост.) и общим объёмом резидуальной ткани (Vрез.) после HIFU-абляции включался в модель пропорциональных рисков Кокса. В регрессионную модель был включён относительный параметр VHS/Vрез., указывающий на объёмную долю подозрительных участков в резидуальной ткани.

Критерием статистической значимости полученных данных служило значение $p < 0.05$.

Все участники исследования подписали форму информированного согласия, ознакомившись с планом лечения и послеоперационного наблюдения.

Результаты и обсуждение

У 72 пациентов из 80 были обнаружены подозрительные очаги («красные зоны») при гистосканировании хотя бы на одном из этапов наблюдения. У всех пациентов обнаруживались обширные зоны с низким качеством backscatter-сигнала, обозначаемые в 3D-моделях участками фиолетового цвета. Это объясняется большим количеством кальцификатов и плотных рубцов в ткани простаты, обработанной с помощью HIFU. При гистосканировании у 67 пациентов из 80 (83.75%) отмечались трудности при обозначении границ простаты, связанные с нестандартной конфигурацией органа после HIFU-абляции.

У 11 пациентов показатель VHS, характеризующий суммарный объём подозрительных очагов, достигал более 1 см³ хотя бы на одном из этапов послеоперационного наблюдения; у 10 из них был зафиксирован биохимический рецидив в соответствии с Штутгартским критерием. Таким образом, условная специфичность гистосканирования с таким пороговым значением как предиктора биохимического рецидива оказалась равной 90.9%.

По данным мультивариантного анализа, значимыми предикторами биохимического рецидива являлись надир PSA более 1.0 нг/мл (отношение рисков [ОР]: 3.1; доверительный интервал [ДИ]: 1.7 - 3.5) и показатель VHS/Vрез. более 0.5 (ОР: 4.9; ДИ: 3.9 - 5.5). Абсолютный показатель VHS не подтвердил статус независимого предиктора при мультивариантном анализе.

Анализ сроков констатации биохимического рецидива показал, что у 7 пациентов достижение порогового значения VHS/Vрез. (> 0.5) предшествовало рецидиву на 3 месяца, а у 3 пациентов - на 6 месяцев.

Непосредственно после констатации биохимического рецидива РПЖ всем 10 пациентам выполнялась трансректальная биопсия в режиме TrueTargeting. У всех пациентов при гистологическом исследовании был подтверждён местный рецидив аденокарциномы. К основным трудностям, с которыми сталкивался оператор во время проведения биопсии, относились затруднения при продвижении иглы через парапростатические ткани, что связано с последствиями коагуляционного некроза и грубым фиброзом, а также недостаточный контроль болевых ощущений в ряде случаев. Так, post hoc анализ показал, 4 пациента из 10 отметили интенсивность болевых ощущений при трансректальной биопсии, направленной на выявление локального рецидива, на 5 баллов и выше на десятибалльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Трудности при обезболивании были связаны с невозможностью адекватного двустороннего выполнения перипростатической блокады из-за смещения и изменения конфигурации ультрасонографических ориентиров в базальном отделе простаты, а также плохой диффузией раствора лидокаина в рубцово изменённых тканях, в которых нарушена типичная футлярная анатомия. Наблюдался феномен «холостой» пункции резидуальной ткани,

при которой автоматическая режущая игла для пункционной биопсии не забирала достаточное количество материала из точки-мишени, что связано с повышенной механической плотностью тканей. При прицельном заборе материала в режиме TrueTargeting такого эффекта не наблюдалось; биопсийный материал получали в нужном количестве.

Специфичность выявления рака при стандартной биопсии простаты определяется в большей степени уровнем PSA, данными пальцевого ректального исследования и количеством произведённых пункций, а не результатами стандартного ультразвукового исследования в серой шкале. [16] Многим пациентам требуется повторная биопсия, которая по-прежнему страдает от недостаточной специфичности визуализации с помощью ТРУЗИ. Когда речь идёт о гистологической верификации местных рецидивов рака простаты после аблативных методов лечения, ситуация становится ещё более сложной. Сообщалось, что методика гистосканирования позволяет преодолеть недостатки, свойственные трансректальному ультразвуковому исследованию, в условиях первичной и повторной биопсии простаты. Закономерно, что этот же метод может быть использован для биопсии при верификации местных рецидивов. В ряде публикаций оказывалось, что акустическая схожесть рассеянного эхосигнала от злокачественной и незлокачественной ткани ограничивает возможность полноценного анализа с помощью HistoScanning. Учитывая высокую гетерогенность резидуальных тканей после HIFU-абляции, этот фактор в рамках нашего исследования можно считать не таким важным.

Предметом будущих исследований должна являться диагностическая точность гистосканирования после фокальной абляции рака простаты. Согласно современным

требованиям, методы визуализации, применяемые для контроля состояния простаты после фокальной терапии, должны быть быстрыми, точными, нечувствительными к пост-аблативным артефактам и способными различать обработанную ткань от опухолевой. [7] Должна быть возможность сравнения изображений, полученных в разное время. В идеале, технология должна подразумевать возможность малоинвазивного исследования, так как наблюдение после абляции простаты по поводу рака должно проводиться неоднократно в течение длительного времени.

Заключение

Методика HistoScanning позволяет с приемлемой диагностической точностью выявлять рецидивы рака простаты после HIFU-абляции простаты. По нашему опыту, в отличие от других видов визуализации, на эффективность этого метода в меньшей степени влияют постаблативные изменения ткани предстательной железы. Особой ценностью его наделяет возможность выполнения прицельной биопсии резидуальной ткани простаты в режиме TrueTargeting. Любопытной находкой нашего исследования является то, что изучаемая методика позволила выявлять рецидив рака ещё раньше, чем наступит биохимический рецидив по шуттгартским критериям, хотя данный результат требует подтверждения в проспективных исследованиях с большей статистической мощностью. ■

Фомкин Роман Николаевич, Шатылко Тарас Валерьевич, ФГБОУ ВО „Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского“ Минздрава России, г. Саратов, Автор, ответственный за переписку — Фомкин Роман Николаевич, rnfomkin@mail.ru

Литература:

1. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И., Шатылко Т.В., Седова Л.Н., Абрамова Э.П. Комбинирование трансуретральной резекции и HIFU-абляции простаты при лечении локализованного рака. Саратовский научно-медицинский журнал. 2014; 10 (3): 450-455.
2. Лумпов И.С., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Безруков Е.А., Обухов А.А., Воробьев А.А. Фокальное лечение больных раком предстательной железы фокусированным высокоинтенсивным ультразвуком (HIFU). Медицинский вестник Башкортостана. 2015; 10 (3): 157-159.
3. Фомкин Р.М., Попков В.М., Блюмберг Б.И., Шатылко Т.В. Сравнительная оценка послеоперационных осложнений после однократной и повторной HIFU-абляций локализованного рака простаты. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8 (2): 222-226.
4. Фомкин Р.Н., Попков В.М., Шатылко Т.В. Сравнение определений биохимического рецидива после лечения рака простаты высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. Медицинский вестник Башкортостана. 2015; 10 (3): 199-202.
5. Шатылко Т.В., Седова Л.Н., Королев А.Ю. Применение энергетической доплерографии при подозрении на рак предстательной железы. Вестник урологии. 2016; 3: 37-47.
6. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Терновой С.К., Григорьев Н.А., Безруков Е.А., Морозов С.П. и др. Диагностика местного рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии: нативная эндоректальная МРТ и эндоректальная МРТ с динамическим контрастированием. Медицинский вестник Башкортостана. 2013; 8 (2): 249-256.
7. Muller B.G., Van den Bos W., Pinto P. A., De la Rosette J. Imaging Modalities in Focal Therapy: Patient Selection, Treatment Guidance and Follow-up. Current opinion in urology. 2014; 24 (3): 218.
8. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Аркадьев А.М., Семендяев Р.И., Воробьев А.В., Лумпов И.С. Диагностика рака предстательной железы с использованием ги-

- стосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной. *Онкоурология*. 2016; 12 (2): 74-79.
9. Шатылко Т.В., Попков В.М., Королёв А.Ю., Крылова О.В. Выявляемость рака простаты при различных видах прицельной трансректальной биопсии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018; 1 (65): 122-124.
 10. Braeckman J., Autier P., Soviany C., Nir R., Nir D., Michielsen D. et al. The accuracy of transrectal ultrasonography supplemented with computer-aided ultrasonography for detecting small prostate cancers. *BJU International*. 2008; 102 (11): 1560-1565.
 11. De Coninck V., Braeckman J., Michielsen D. Prostate HistoScanning: a screening tool for prostate cancer? *International Journal of Urology*. 2013; 20 (12): 1184-1190.
 12. Kuru T.H., Fütterer J.J., Schiffmann J., Porres D., Salomon G., Rastinehad A.R. Transrectal ultrasound (US), contrast-enhanced US, real-time elastography, HistoScanning, magnetic resonance imaging (MRI), and MRI-US fusion biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *European urology focus*. 2015; 1 (2): 117-126.
 13. Javed S., Chadwick E., Edwards A.A., Beveridge S., Laing R., Bott S. et al. Does prostate HistoScanning™ play a role in detecting prostate cancer in routine clinical practice? Results from three independent studies. *BJU international*. 2014; 114 (4): 541-548.
 14. Hamann M.F., Hamann C., Trettel A., Jünemann K.P., Naumann C.M. Computer-aided transrectal ultrasound: does prostate HistoScanning™ improve detection performance of prostate cancer in repeat biopsies? *BMC Urology*. 2015; 15 (1): 76.
 15. Schiffmann J., Manka L., Boehm K., Leyh-Bannurah S.R., Karakiewicz P.I., Graefen M. et al. Controversial evidence for the use of HistoScanning™ in the detection of prostate cancer. *World journal of urology*. 2015; 33 (12): 1993-1999.
 16. Chun F.K.H., Epstein J.I., Ficarra V., Freedland S.J., Montironi R., Montorsi F. et al. Optimizing performance and interpretation of prostate biopsy: a critical analysis of the literature. *European urology*. 2010; 58 (6): 851-864.