

ВЛИЯНИЕ HIFU-ТЕРАПИИ НА ГЕМОДИНАМИКУ В ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЕ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Неймарк А.И.¹, Лёвин В.П.¹, Бакарев М.А.²

¹ФГБОУВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, e-mail: dr30041989@mail.ru;

²ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», Новосибирск, e-mail: pathol@inbox.ru

Цель: провести анализ гемодинамических изменений предстательной железы после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком (HIFU). Результаты лечения оценены у 66 пациентов с морфологически доказанным при биопсии локализованным раком предстательной железы. Для оценки гемодинамики предстательной железы до и после HIFU-терапии простаты использовался аппарат «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», РОССИЯ) и стационарный ультразвуковой сканер ACUSONS2000 SIEMENS (ГЕРМАНИЯ – США). Выявлена прямая корреляционная связь между гемодинамическими показателями и развития рецидива рака простаты после HIFU – абляции. По результатам обследования всем пациентам была проведена мультифокальная биопсия простаты. **Заключение.** При сравнительном анализе данных выявлено, что в подгруппе пациентов с рецидивами показатели гемодинамики после лечения стремились к своему первоначальному значению.

Ключевые слова: гемодинамика, HIFU-терапия, рак простаты.

THE EFFECT OF HIFU TREATMENT UPON HEMODYNAMICS OF PROSTATE GLAND IN PROSTATE CANCER PATIENTS

Neimark A.I.¹, Lyovin V.P.¹, Bakarev M.A.²

¹SEI HPE Altai State Medical University, Barnaul, e-mail: dr30041989@mail.ru;

²FSBSI Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk, e-mail: pathol@inbox.ru

Objectives: to analyze hemodynamic changes in prostate after high intensity frequency ultrasound treatment (HIFU). **Materials and methods.** The results of the treatment were assessed in 66 patients with biopsy-proved localized prostate cancer. Apparatus LAKK-02 (NPP 'LAZMA', RUSSIA) and ultrasound scanner ACUSONS2000 SIEMENS (GERMANY – USA) were used to assess hemodynamics of prostate gland before and after HIFU treatment for the prostate. **Results.** Direct correlation between hemodynamic parameters and development of prostate cancer recurrence after HIFU ablation was discovered. Upon the results of examination all patients underwent multifocal prostate biopsy. **Conclusion.** Comparative analysis of the findings showed that in the group of relapsed patients hemodynamic parameters after treatment approached their initial values.

Keywords: hemodynamics, HIFU treatment, prostate cancer.

Согласно базе данных GLOBOCAN [5] в 2012 году у 1,1 миллиона мужчин впервые выявлено злокачественное новообразование предстательной железы (ПЖ), умерло 307 000 больных. Среднемировая заболеваемость составила 31,1 %, 2 место в структуре онкозаболеваемости (13,6 %), смертность 7,8 %, 2 место в структуре онкосмертности (6,6 %). Среднемировой показатель отношения смертности к заболеваемости составляет 25,1 %. Мировая медицинская общественность с тревогой указывает на исключительно быстрый рост заболеваемости раком предстательной железы (РПЖ), достигающий в среднем 3 % в год, что позволяет прогнозировать удвоение числа регистрируемых случаев уже к 2030 году [1].

Наиболее актуальными проблемами в медицине являются разработка последовательности и объемов обследования с целью ранней диагностики заболеваний, в том числе и простаты. Необходимо определение критериев лечения и наблюдения пациентов

на всех этапах оказания медицинской помощи, решение вопросов обследования и лечения с учетом принципов преемственности и взаимодействия между различными лечебно-профилактическими учреждениями.

К сожалению, клиническая симптоматика РПЖ нередко проявляется достаточно поздно в далеко зашедших стадиях, поэтому возникает реальная необходимость применения новых методов диагностики, которые позволяют выявлять патологический процесс на ранних стадиях развития заболевания, в том числе после оперативного лечения.

Одним из первых и простых методов диагностики принято считать пальцевое ректальное исследование, однако на ранней стадии РПЖ данный метод является малочувствительным и малоспецифичным методом, не позволяющим четко дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования в органе, а после оперативных вмешательств и вовсе может утратить информативность.

Обычное трансректальное ультразвуковое исследование простаты весьма информативно, но недостаточно для дифференциальной диагностики заболеваний ПЖ на ранних стадиях.

В литературе не в полной мере освещена динамика изменений, оценивающих роль ЦДК в оценке ранней диагностики рецидива у больных раком предстательной железы после HIFU-терапии. После лечения трансректальное ультразвуковое исследование показывает значительное уменьшение объема простаты и утрату зональной анатомии с потерей границ опухолевого узла и гетерогенной паренхимой, что затрудняет интерпретацию результатов. Применение КТ и МРТ с контрастированием позволяет определить ткань, подвергшуюся лечебному воздействию, но не позволяет четко дифференцировать оставшуюся раковую ткань [3,4,6].

Скрининг на РПЖ с помощью определения уровня простат-специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови позволяет существенно увеличить выявляемость локализованных форм этого заболевания, при которых ещё целесообразно выполнение радикального лечения. Несомненно, внедрение ПСА произвело революцию в онкологической урологии. Но к сожалению, у каждого метода есть свои недостатки (четкие критерии забора крови) и неясные аспекты (пограничный уровень ПСА от 4 до 10 нг\мл), но отрицать роль ПСА в снижении смертности от РПЖ никак нельзя.

При подозрении на рак простаты, выявленное одним из указанных выше методом, является показанием к проведению мультифокальной биопсии простаты, которая является завершающим этапом диагностики.

Соотношение частоты встречаемости различных вариантов морфологических изменений стенки кровеносных сосудов может служить достаточно полноценной

характеристикой качества кровотока в ПЖ, т.к. морфологические изменения в стенке сосудов простаты развиваются несколько в опережающем режиме по сравнению с интерстициальными изменениями органа, поэтому они в определенной степени регламентируют динамику и выраженность интерстициальных изменений в предстательной железе.

Известно, что при развитии и росте опухоли изменяется кровоснабжение пораженного участка, происходит активация ангиогенеза – процесса образования новых сосудов. В то же время структура новообразованных сосудов злокачественных опухолей редко приближается к структуре нормальных вен и артерий: чем быстрее растет опухоль, тем более несовершенным становится строение сосудов. Нарушение кровообращения при РПЖ подтверждается гистологической картиной беспорядочного расположения сосудов, их асимметрией, извитым характером, обрывами с образованием карманов, что приводит к дезорганизации кровотока [2]. Таким образом, для оценки степени нарушений гемодинамики, с целью диагностики рецидива РПЖ, важна объективная регистрация динамики кровоснабжения.

Цель данного исследования – проведение анализа изменений состояния гемодинамики ПЖ после лечения высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком у больных раком простаты.

Материалы и методы

Всем больным до проведения HIFU-терапии с целью исключения метастазов и уменьшения объема ПЖ проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза, радионуклидное сканирование костей скелета, УЗИ внутренних органов, трансуретральная резекция ПЖ. Исследовались показатели гемодинамики, полученные методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и цветового доплеровского картирования (ЦДК).

Абсолютными противопоказаниями были: местно-распространенный и распространенный РПЖ; толщина стенки прямой кишки более 5 мм (по данным трансректального ультразвукового исследования); лучевой ректит; ампула прямой кишки менее 50 см³; ректоуретральные фистулы; объем предстательной железы более 60 см³. Относительные противопоказания: наличие гиперэхогенных образований с акустической дорожкой.

Объем предстательной железы до лечения составлял от 12 до 58,3 см³, в среднем 25,4 см³. Средний возраст пациентов составил 64,3±5,8 года (от 48 до 79 лет).

Для оценки гемодинамики предстательной железы у 66 пациентов, после воздействия HIFU-терапией в послеоперационном периоде, мы проводили запись путем ЛДФ, которая

оценивала микроциркуляторное русло (МР). Система МР представляет собой наименьшую функциональную единицу кровеносной системы, где микрососуды прямо окружают тканевые клетки, которые снабжают орган питательными веществами.

Для оценки микроциркуляции путем использования аппарата «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», РОССИЯ), состоящий из излучателя, фотоприёмного устройства и световодных зондов-датчиков, включавших в себя 3 световода, заключённых в общий светонепроницаемый жгут. В качестве излучателя используется гелий-неоновый лазер типа ЛГН-207Б или ЛГН-208Б с длиной волны 0,63 мкм. Мощность лазерного излучения на входе световодного кабеля составляет не менее 0,5 мВт. Анатомическое расположение простаты исключает прямое неинвазивное исследование микроциркуляции крови, в связи с чем в исследовании применялся метод ЛДФ в биологически активных точках (точка проекции простаты – Т1), которая имеет хорошее кровоснабжение, так как в ней всегда расположен сосудистый пучок. Время записи составляло 2 минуты.

С помощью программного обеспечения производят обработку кривых непосредственно после каждого проведённого исследования. При выполнении ЛДФ определяют значения линейной и объёмной скорости кровотока. Анализ изменений показателей микроциркуляции проводят по графическим записям и расчетам показателей кровотока, характеризующих оценку состояния микроциркуляции: $M=10,52\pm 1,36$ перф. ед, $СКО=3,34\pm 0,06$ перф. ед, $КВ=31,7\pm 0,2$ %, которые приняты за норму.

Оценку микроциркуляции кровотока осуществляют путем анализа графической записи изменений показателей микроциркуляции по формуле:

Формула $КВ=СКО/М*100$ %, где ЛДФ-грамма имеет следующие величины:

КВ (%) – коэффициент вариации; СКО – статистически значимые колебания скорости эритроцитов. М – величина среднего потока крови в интервалах времени регистрации или среднеарифметическое значение показателя микроциркуляции – измеряется в перфузионных единицах (перф. ед.).

Статистический анализ цифрового материала, полученного в результате проведенных исследований, выполняют с использованием программы Microsoft Excel. Вычисляют средние арифметические вариационных рядов, их средние квадратичные отклонения, ошибка средней арифметической величины.

Оценку достоверности средних арифметических величин проводят с использованием критерия Стьюдента (Т). Полученные результаты критерия Стьюдента сравнивали с табличными значениями, соответствующими числу степеней свободы n-1. Различия сравниваемых величин считали достоверными при $P<0,05$.

Допплерография дает значительные преимущества перед другими диагностическими методами, так как с помощью его, можно отследить динамическое исследование сосуда любого диаметра, не причиняя вреда здоровью исследуемого. Однако при этом необходимо отметить, что в настоящее время пока еще не определены единые критерии оценки нормы и патологии показателей кровотока.

Результаты исследования

Исследование состояния микроциркуляции в ПЖ у больных с локализованным РПЖ продемонстрировало наличие характерных изменений. Применение HIFU-терапии достоверно уменьшает микрокровооток в ПЖ, что является критерием эффективности лечения.

При исследовании микроциркуляции в ПЖ после HIFU-терапии отмечена прямая корреляционная связь увеличения основных параметров микроциркуляции с рецидивом заболевания. Динамика изменений показателей микроциркуляции в ПЖ после HIFU отображена в таблице 1

Таблица 1

Показатели микроциркуляции простаты в исследуемых группах

Показатель и	Контр. группа	Рецидив (n=11)			Без рецидива (n=55)		
		ДоHIFU	3мес после HIFU	6мес после HIFU	ДоHIFU	3мес после HIFU	6мес после HIFU
М, перф. ед	10,52±1,36	6,2±0,7	3,3±0,3*	5,4±0,3*	5,4±0,2	2,7±0,1^#	1,6±0,1^#
СКО, перф.ед	3,34±0,06	2,5±0,3	1,1±0,2*	3,3±0,3*	2,2±0,1	1,0±0,1^	0,5±0,1^#
КВ, %	31,74±0,2	39,0±1,5	34,3±2,0*	61,0±3,3*	40,7±0,8	38,1±1,5#	32,9±1,6^#

Примечание: * – уровень значимости различий в группе с рецидивом после HIFU терапии ($p < 0,05$); ^ – уровень значимости различий в группе без рецидива после HIFU терапии ($p < 0,05$); # – уровень значимости различий между группами ($p < 0,05$).

При значении показателя микроциркуляции выше $5,5 \pm 0,2$ перф. ед. диагностируют наличие рецидива рака простаты.

Одним из методов, используемых нами, для оценки состояния кровообращения в ПЖ являлся метод ЦДК при проведении трансректального ультразвукового исследования. Нами проводилась оценка спектра доплеровского сдвига частот по общепринятой методике.

Также проводилось определение количественных характеристик доплеровского спектра: пиковой линейной скорости (PV); средней скорости кровотока (TAV); объемной скорости кровотока (VF).

Пульсовой индекс (PI) является отношением разности пиковой линейной скорости и диастолической скорости к средней линейной скорости кровотока, измеряется в условных единицах, у.е., и описывается по формуле:

$$PI = (PV - VF) / TAV$$

Индекс резистентности (RI) является отношением разности пиковой линейной и диастолической скорости к пиковой линейной скорости кровотока, измеряется в условных единицах, у.е., и описывается по формуле:

$$RI = (PV - VD) / PV$$

PV – пиковая линейная скорость кровотока.

VD – диастолическая скорость кровотока.

Проведение статистического анализа показателей ЦДК после лечения, в группах пациентов, перенесших HIFU-терапию, подтвердило наличие зависимости увеличения показателей ЦДК от развития рецидива заболевания. Сравнение показателей ЦДК после HIFU-терапии пациентов, у которых выявлен рецидив заболевания и пациентов без рецидива приведены в таблице 2.

Таблица 2

Показатели гемодинамики при ЦДК

Показатели	Рецидив (n=11)			Без рецидива (n=55)		
	ДоHIFU	3 мес. после HIFU	6 мес. после HIFU	ДоHIFU	3 мес. после HIFU	6 мес. после HIFU
PI, у.е.	1,1±0,14	0,6±0,1*	0,9±0,1#	1,1±0,18	0,4±0,1^	0,6±0,1^#
RI, у.е.	0,48±0,11	0,7±0,2	1,0±0,1*#	0,39±0,13	0,4±0,1	0,5±0,1#

* – уровень значимости различий в группе с рецидивом после HIFU терапии (p<0,05); ^ – уровень значимости различий в группе без рецидива после HIFU терапии (p<0,05); # – уровень значимости различий между группами (p<0,05); PI – пульсовой индекс; RI – индекс резистентности.

При проведении биопсий в послеоперационном периоде с без рецидивного течения в пораженных участках отмечалось разрастание молодой соединительной ткани, богатой капиллярами, с умеренной очаговой и диффузной лимфоцитарной инфильтрацией, следами

старых кровоизлияний, в ряде случаев сохранялись очаги некроза. Какие-либо железы в зоне репарации отсутствовали.

В случае рецидива отмечалось продолжение злокачественного роста ткани, однако HIFU-терапия привела к заметному уменьшению объема поражения, то есть рак был обнаружен в меньшем количестве образцов ткани, чем до лечения.

Заключение. Оценка глубины инвазии сосудов раковой опухолью и ее метастазами, уточнение характера кровотока в опухолевых сосудах могут стать главными в определении операбельности и объема хирургического вмешательства при новообразованиях простаты. Наше исследование демонстрирует, что улучшение микроциркуляции в ПЖ сопряжено с высоким риском рецидивирования, пациенты, у которых в ходе проведения контрольной биопсии был выявлен рецидив, имели увеличение показателей ЦДК после лечения. Увеличение показателей гемодинамики сопровождается возникновением собственных артериальных и венозных сосудов новообразования.

Список литературы

1. Матвеев Б.П. Статистика онкоурологических заболеваний // Материалы 5-й Всеросс. конф. «Актуальные вопросы лечения онкоурологических заболеваний». – Обнинск, 2003. – С.98.
2. Михалева Л., Пушкарь Д., Ткаченко Е., Рудоманова И. Кровоснабжение предстательной железы при ее доброкачественных и злокачественных новообразованиях // Врач. – 2006; (8): 66–7.
3. Фомкин Р.Н., Маслякова Г.Н., Блюмберг Б.И. Мониторинг больных раком предстательной железы после лечения высокоинтенсивным высокосфокусированным ультразвуком (HIFU) // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2013. – № 4. – Т 3. – С.892-898.
4. Blana A., Walter B., Rogenhofer S., Wieland W.F. High-intensity focused ultra sound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience // Urology. – 2010. – Vol. 63(2). – P.297–300.
5. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 / The International Agency for Research on Cancer, Lyons, France // <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx4>.
6. L. Poissonnier, A. Gelet, J.Y. Chapelon // et al. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA<or+10ng/ml/ Progr. Urol. –2011. – Vol.13(1). – P.60-72.