

*На правах рукописи*

**ВОРОБЬЁВ АНДРЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

ДИАГНОСТИКА МЕСТНОГО РЕЦИДИВА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ГИСТОСКАНИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ  
ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ПРОСТАТЭКТОМИИ

14.01.23 – Урология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Амосов Александр Валентинович**

**Научный консультант:**

Академик РАН,  
доктор медицинских наук, профессор **Каприн Андрей Дмитриевич**

**Официальные оппоненты:**

**Матвеев Всеволод Борисович** – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заместитель директора по научной и инновационной работе

**Абоян Игорь Артемович** – Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», главный врач; ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра урологии, профессор кафедры

**Ведущая организация:** ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019г. в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.040.11 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар 37/1 и на сайте организации: <http://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года

Учёный секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор **Тельпухов Владимир Иванович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ.

### Актуальность темы

Все больше внимания уделяется раку предстательной железы в структуре онкологических заболеваний. Являясь одним из наиболее изученных онкологических заболеваний, он по прежнему является причиной смертности многих онкологических больных по всему миру. На его долю приходится 15% всех диагностированных раков [24]. Так встречаемость его в мире в возрасте до 30 лет составляет 5% и увеличивается в 1,7 раза каждые следующие 10 лет до 59% у мужчин старше 79 лет [25].

Выявлено увеличение встречаемости РПЖ в отдельных географических зонах. Наибольшая частота встречаемости отмечена в Австралии, Новой Зеландии, Северной Америке (от 97,2 до 111,6 на 100000 населения) и Восточной и Западной Европе (от 85 до 94,9 соответственно). Низкая же встречаемость РПЖ в Центральной, Южной и Восточной Азии (от 4,5 до 10,5)[ 24, 114].

В нашей стране РПЖ находится на 4 месте по встречаемости среди всех опухолевых заболеваний и прирост количества больных с 2000 по 2010 год достиг 155% (с 37442 до 107942 больных). Зачастую прирост заболеваемости РПЖ связан с усилением скрининга, совершенствованием методов диагностики и стареющей популяции. Так на 2010г. число зарегистрированных случаев первично-выявленного рака в России составляло: до 60 лет – 3550 пациентов, от 60 до 69 лет – 7986, старше 69 лет - 14732. Постатийное распределение больных за то же время показало, что доля локализованного РПЖ(1-2стадия) составила 44,8%, местно-распространенного РПЖ (3 стадия) составила 34,9%, метастатического РПЖ (4 стадия) – 18,5%. В то же время пятилетняя канцерспецифическая выживаемость у больных с локализованной и местнораспространенной формами РПЖ близка к 100%, у пациентов с метастатической формой РПЖ всего 34% [1].

Методом выбора в лечении больных с локализованной формой рака простаты во всем мире по прежнему остается радикальная простатэктомия. Последние исследования так же говорят о повышении десятилетней канцерспецифичной выживаемости после РПЭ в рамках мультимодального подхода у больных с местнораспространенными стадиями рака простаты до 87% [2]. Отсутствие же радикального лечения у этой когорты больных, ведет к увеличению показателей 10 – и 15 –летней смертности от РПЖ до 28,8 и 35,5% соответственно [26].

Разделение больных по группам риска позволяет с большей точностью прогнозировать вероятность рецидива после РПЭ и определить тактику и объем последующего лечения. Так пациентов с локализованным РПЖ делят на группы низкого, среднего и высокого риска. Группа низкого риска включает больных с уровнем ПСА <10нг/мл., индексом Глисона < 7, стадией сT1-2a. К группе промежуточного риска относят больных с ПСА 10-20 нг/мл., а так же индексом Глисона равным 7 или стадией сT2b. Группу высокого же риска составляют больные с ПСА >20нг/мл., индексом Глисона > 7, стадией сT2c. К местно- распространенному процессу относят только пациентов со стадией T3-4 или cN+[113].

В настоящее время самым чувствительным методом оценки эффективности радикального хирургического лечения, принято считать динамику уровня ПСА сыворотки крови в послеоперационном периоде. Согласно рекомендациям Европейского общества урологов повышение ПСА крови более 0,2 нг/мл. после РПЭ считается биохимическим рецидивом [27, 28, 29]. У 27-53% больных после РПЭ развивается биохимический рецидив, а 16-35% из них требуется проведение дальнейшего лечения [30]. Следует понимать, что наличие биохимического рецидива не приговор для больного и свидетельствует лишь о недостаточной эффективности хирургического пособия[21]. В двух крупных исследованиях, включавших 1997 и 2400 больных, только у 23-34% развился клинический рецидив и 6% из них погибли от РПЖ [32, 34]. Однако, в настоящее время не существует ни одного инструментального метода исследования, который бы указал на наличие рецидива рака простаты раньше развития биохимического рецидива. Повышение показателя ПСА крови существенно опережает в выявлении раннего рецидива РПЖ любые лучевые методы диагностики [31,85].

Увеличение числа больных подвергнутых РПЭ в группе высокого риска РПЖ, а также пациентов с местнораспространенными формами РПЖ закономерно ведет к увеличению количества рецидивов рака, что требует совершенствования лабораторных и инструментальных методов диагностики [87, 101,109]. А рост числа пациентов с местным рецидивом делает лечение таких пациентов социально значимой актуальной проблемой [96].

От современных методов визуализации требуется точное определение локализации местного рецидива для планирования дальнейшего лечения.

Трансректальная биопсия области пузырно-уретрального анастомоза под навигацией ТРУЗИ – общепринятый стандарт и представляет основной метод осуществления морфологической верификации для местного рецидива РПЖ после РПЭ. Однако чувствительность ТРУЗИ остается низкой (не более 71%) [35].

Внедрение технологии гистосканирования, обладающей большей специфичностью и чувствительностью по сравнению с ТРУЗИ, значительно повысило диагностические возможности [76, 80, 81]. Гистосканирование – это метод исследования по технологии HistoScanning™, заключающийся в математическом анализе и обработке графических данных ТРУЗИ, поступающих на базу гистосканинга, в режиме 3D. Выделяемые при гистосканировании, данные зоны не различимы при традиционном ТРУЗИ в серой шкале и доплеровском режиме, обработке подвергается только ультразвуковой сигнал, поступающий в «чистом» виде и имеющий разрешающую способность  $10^{-5}$  м.

Гистосканирование представляется безопасным, доступным, эффективным, неизвазивным методом, диагностики, имеющим возможность визуализации фокусов РПЖ, достигающих объема от  $0,2\text{см}^3$ . Этот метод никогда не использовался для диагностики местного рецидива РПЖ после РПЭ.

Данная методика, по нашему мнению, позволяет эффективно выявлять и интерпретировать подозрительные на рак участки в зоне ПУА, что позволит более прицельно осуществлять забор ткани при трансректальной биопсии для ранней диагностики местного рецидива РПЖ.

### **Цель исследования**

Улучшить результаты диагностики местного рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить информативность гистосканирования в диагностике местного рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии.
2. Оценить чувствительность и специфичность рутинных методов диагностики местного рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии, таких как: магнитно-резонансная томография органов малого таза с внутривенным усилением; трансректальное ультразвуковое исследование и цифровое доплеровское картирование, а так же пальцевое ректальное исследование.

3. Сравнить рутинные методы диагностики местного рецидива рака простаты у пациентов после простатэктомии с гистосканированием.
4. Определить место гистосканирования в комплексной диагностике местного рецидива рака предстательной железы у больных после радикальной простатэктомии.
5. Оценить минимальный диагностически значимый объем подозрительной на рак ткани, выявленный при гистосканировании зоны пузырно-уретрального анастомоза.

#### **Научная новизна исследования**

1. Впервые изучена эффективность применения гистосканирования в выявлении локального рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии.
2. Впервые произведено сравнение гистосканирования зоны пузырно-уретрального анастомоза с другими методами диагностики местного рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии.
3. Впервые доказано преимущество выполнения трансректальной биопсии зоны ПУА с использованием навигации по результатам гистосканирования.

#### **Практическая значимость**

1. С целью повышения информативности выявления местного рецидива РПЖ у больных после РПЖ рекомендуется использовать ГС в рамках мультипараметрического ТРУЗИ.
2. Для повышения информативности диагностики местного рецидива РПЖ у больных после РПЭ при трансректальной биопсии ПУА рекомендовано использовать навигацию с прицельным получением биоптатов из подозрительных участков, выявленных при ГС.

#### **Положения, выносимые на защиту**

1. Гистосканирование является информативным методом в диагностике местного рецидива РПЖ после РПЭ.
2. Гистосканирование может применяться как скрининг метод в рамках мультипараметрического ТРУЗИ в диагностике местного рецидива РПЖ у пациентов после РПЭ.
3. Использование прицельной трансректальной биопсии подозрительных участков на местный рецидив РПЖ по данным ГС повышает ее информативность.

### **Личный вклад автора**

Автор осуществил планирование исследования, разработал базу данных, позволяющую хранить и систематизировать результаты обследования пациентов. В ходе сбора материала было проанализировано большое количество архивных материалов. Статистическая обработка полученных данных проводилась Воробьевым Андреем Александровичем и соответствует международным стандартам.

### **Публикации**

По теме диссертационной работы опубликовано 7 статей в изданиях, рецензируемых ВАК, 1 статья SCOPUS, получен патент №2694219.

### **Соответствие паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 14.01.23 – урология. Урология - область науки, занимающаяся методами диагностики, лечения и профилактики заболеваний мочеполовой системы, за исключением заболеваний, передающихся половым путем. Область исследования диссертации - изучение этиологии, патогенеза и распространенности, урологических заболеваний; разработка и усовершенствование методов диагностики и профилактики урологических заболеваний.

### **Апробация работы**

Работа апробирована 14.06.2019г. на научной конференции сотрудников Института Урологии и репродуктивного здоровья человека Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России г. Москвы.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Результаты исследования используются в клинической практике отделений урологической клиники им. Р.М. Фронштейна (119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1). Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе на кафедре урологии Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2, стр. 1).

## **Объем и структура работы**

Материалы диссертации изложены на 116 страницах машинописного текста, включают 18 рисунков, 23 таблицы и 27 диаграмм. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов, методов и результатов собственных исследований, общего заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Список литературы включает 121 источник.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Характеристика пациентов и методов исследования**

В исследование включено 125 пациентов из большой когорты больных, которым в клинике урологии УКБ№2 Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова с января 2007 года по март 2017 года была выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ). Из этой группы: 65 пациентов имели биохимический рецидив, а так же при знаки местного рецидива рака простаты по данным одного или нескольких методов исследования(ПРИ, ТРУЗИ, МРТ органов малого таза с в/в усилением); 60 пациентов не имели признаков рецидива РПЖ и составляли контрольную группу.

Всем пациентам с биохимическим рецидивом выполнялось ПРИ, ТРУЗИ с ЦДК, гистосканирование области ПУА, МРТ органов малого таза с в/в усилением.

Из 60 пациентов контрольной группы МРТ органов малого таза с в/в усилением проводилось семнадцать. Результатом МРТ, ожидаемо, стало отсутствие у всех признаков рецидива рака в области операции и малом тазу.

Результатом обследования пациентов с подозрением на рецидив было гистологическое исследование подозрительной ткани. У 65 пациентов была выполнена трансректальная биопсия зоны ПУА под гистосканинг-контролем. У 55(85%) пациентов местный рецидив был морфологически подтвержден.

### **Гистосканирование области пузырно-уретрального анастомоза**

Всем 65 пациентам с выявленным биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии проводилось трансректальное ультразвуковое исследование области пузырно-уретрального анастомоза в В-режиме и гистосканирование данной области аппаратом BK- Pro Focus 3D Professional 2202 (BK Medical). С использованием специальной программы наведения на подозрительные на



рак участки, выявленные при гистосканировании в реальном времени под контролем ТРУЗИ. В систему входит: база для обработки сигнала компьютерной системы Histoscanning, трёхплано́вый датчик 8818, магнитный вращатель датчика, (рис. 1).



Рисунок 1 - Установка для проведения гистосканирования.

Перед началом исследования в базу гистосканирования вносились данные пациента, включается режим обмена данными в реальном времени между элементами системы. Исследование выполнялось одним ультразвуковым датчиком на единой ультразвуковой системе, как в В-режиме, так и в режиме гистосканирования. Данная система совмещает в себе сам ультразвуковой сканер и рабочую станцию гистосканирования. После очистительной клизмы и премедикации мочевого пузыря дренировался катетером Фоли, для обеспечения более четкой визуализации уретры и шейки мочевого пузыря. Пациент размещался на операционном столе в положении на правом боку с приведенными к животу коленями. На датчик наносился гель и одевался латексный защитный колпачок, который смазывался лубрикантом с анестетиком. После ликвидации пузырьков воздуха в защитном колпачке осуществлялось трансректальное введение датчика на глубину 5-7см. Ориентиром для глубины введения датчика служил уретральный катетер и его баллончик в шейке мочевого пузыря.

Прицельное сканирование пузырно-уретрального анастомоза согласно ориентирам (катетера и его баллончика) осуществлялось в двух проекциях: фронтальной и сагитальной. В процессе сканирования в В-режиме оценивалась толщина и структура шейки мочевого пузыря, самого ПУА, парауретральной области, области «ложа» удаленных семенных пузырьков на предмет наличия «плюс-ткани». В случае обнаружения «плюс-ткани» данный очаг включался в область гистосканирования при разметке ПУА.

Для оценки васкуляризации в подозрительных участках производили исследования в режиме ультразвуковой ангиографии: ЦДК и энергетического картирования. Выявление активного кровоснабжения подозрительных зон позволяло исключить из сканирования жидкостные образования (очаги резорбции ткани, фиброза, кальцинаты, гемостатические клипсы).

После получения данных в серошкальном режиме режим сканирования переводился в трехмерный и запускалась программа гистосканирования.

Алгоритм проведения исследования практически не отличался от такового при сканировании предстательной железы:

- баллончик уретрального катетера помещался в область шейки мочевого пузыря;
- пациент информировался о необходимости не двигаться на время сканирования для исключения артефактов исследования;
- датчик помещался непосредственно на уровне ПУА стараясь не допустить давление датчика на эту область.

Программный пакет Histoscanning с интуитивно понятным интерфейсом на основе Windows позволяет получить интерактивные изображения, удобно позволяющие обозначить зону интереса в виде области ПУА и подозрительных на рецидив неопластического процесса участков. После определения исследователем зоны сканирования происходит математический анализ структуры анастомоза и ложа удаленной простаты в пределах алгоритма, описанного ранее. На основании полученных данных система сама выстраивает фронтальную проекцию.

Гистосканирование везико-уретрального анастомоза после простатэктомии отличается от гистосканирования простаты сложностью выбора зоны интереса для структурного анализа. Множество структур могут имитировать местный рецидив РПЖ после радикальной простатэктомии – это утолщенная ткань самой уретры и парауретральная ткань с гипоехогенными участками, утолщение стенки мочевого пузыря в области шейки. Так же в раннем послеоперационном периоде имеет место наличие определенного количества артефактов, которым могут являться:

- не рассасывающиеся клипсы;
- не успевшие подвергнуться гидролизу нити, наложенные при формировании анастомоза интраоперационно;

- кальцинаты в исследуемой области.

При анализе исследователем полученных данных, он субъективно должен оценить отсутствие акустических артефактов в зоне исследования, при наличии последних, результат анализа принято считать недостоверным, ложноположительным. Учитывая традиционную эхонеоднородность перианастамотической зоны, выявление подозрительных участков в серой шкале не считается достоверным и требует лишь включения их в зону сканирования для последующего анализа.

Исследователем вручную (с помощью мыши и компьютерного курсора) производится маркировка с обозначением границ ПУА и ложе удаленной простаты. Шейка мочевого пузыря определяется как ориентир для исследователя. Следует выбирать для ГС эллипсоидной формы зону с длинной осью (3см.) вдоль уретры от мочевого пузыря до предполагаемого произвольного сфинктера и зона 2 см. справа и слева от уретры при фронтальном сканировании. Когда же при ТРУЗИ имеются визуализируемые образований в зоне анастомоза их также следует включать в зону сканирования. Нижней границей исследования будет являться область до стенки прямой кишки. Обозначение данной области при ГС позволяет полностью охватить ложе удаленной простаты и всю область ПУА для сканирования и последующего структурного анализа. Далее программа автоматически обозначает контуры исследуемой зоны во всех трех проекциях (рис.2).

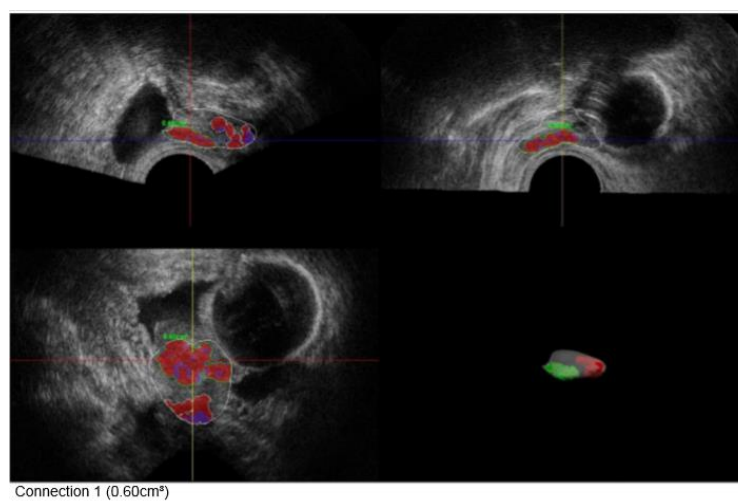


Рисунок 2 - Трансректальная эхогистограмма (3 ортогональные проекции и трехмерная модель). Зеленым и красным цветом обозначена ткань подозрительной структуры

После предварительной работы с полученными ультразвуковыми изображениями в стандартных проекциях формируется трехмерная модель с окрашиванием подозрительных на рак участков красным и зеленым цветом (рис. 2). Далее формируется отчет методом «гистокартирования», путем проецирования на плоскость, разделенную координатной сеткой, объемной модели исследуемого участка с различной интенсивностью окрашивания подозрительных структур согласно их объему (рис. 3).

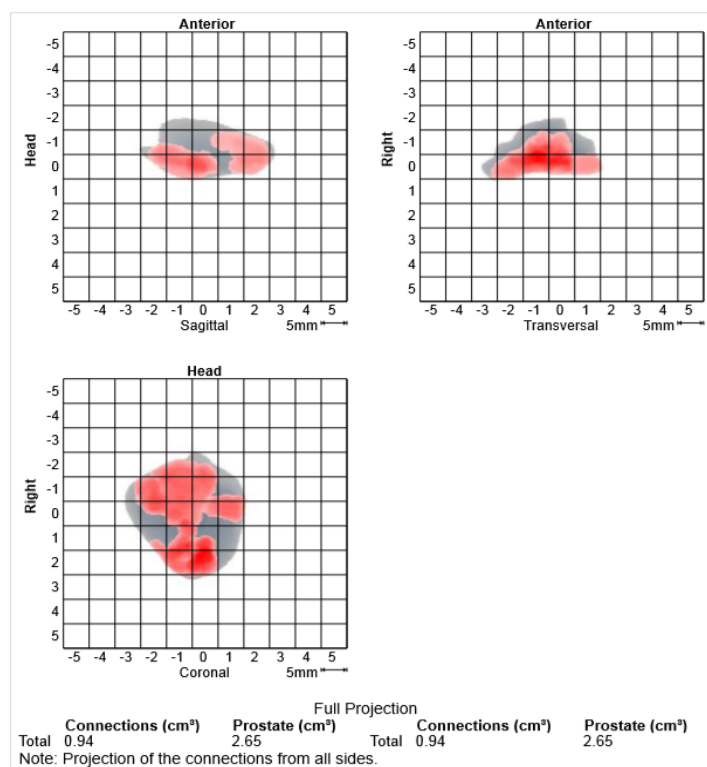


Рисунок 3 - Гистосканограмма или гистокарта зоны ПУА в трех ортогональных проекциях. Красным цветом маркирована зона патологического участка

Шаг сетки координат составляет 5 мм., что позволяет наиболее наглядно отразить размер и локализацию подозрительных очагов. В протоколе, при сканировании ПУА указывается объем сканируемой зоны и объем подозрительной на рак ткани. Полученные изображения интерактивны, а наличие наглядной полупрозрачной 3D модели области сканирования с выделенными в ее структуре подозрительными объемными участками позволяют получить представление о детальной структуре ПУА и ложа удаленной простаты с их соотношением к уретре и шейке мочевого пузыря.

При отсутствии подозрительных участков, биопсия проводится по стандартной методике из участков ткани вокруг анастомоза, произвольного сфинктера, шейки мочевого пузыря, ретроанастомотической области (ложе семенных пузырьков). Минимальное количество столбиков ткани 6 (3 справа и 3 слева, от шейки мочевого пузыря до предполагаемого сфинктера через 1 см.). Столбики ткани, взятые из подозрительных на рак участков при гистосканировании промаркированы. В дальнейшем проведена оценка частоты совпадения результатов гистосканирования и морфологического исследования биоптатов.

### Результаты обследования пациентов

Распределение пациентов основной группы по уровню Глисона до простатэктомии было следующим: 35(53,8%) имели Глисон 6, у 17(26,2%) – Глисон 7, 5(7,7%) – Глисон 8, у 8(12,3%) Глисон 9 (n=65).

Распределение пациентов по стадиям заболевания согласно послеоперационному гистологическому исследованию было следующим: стадия pT2a – 10(15,4%), pT2b – 9(13,8%), T2c – 22(33,8%), pT3a – 12(18,5%), pT3b – 12(18,5%). (диаграмма 1).

Мы сравнили время подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ в зависимости от стадии, степени дифференцировки опухоли и уровня ПСА до операции.

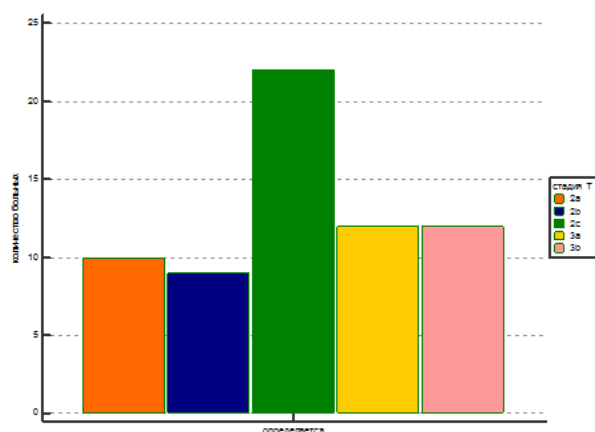


Диаграмма 1 - Распределение пациентов по стадиям рака простаты по результатам послеоперационного морфологического исследования (n=65)

Динамика послеоперационного уровня ПСА представлена на диаграмме 2

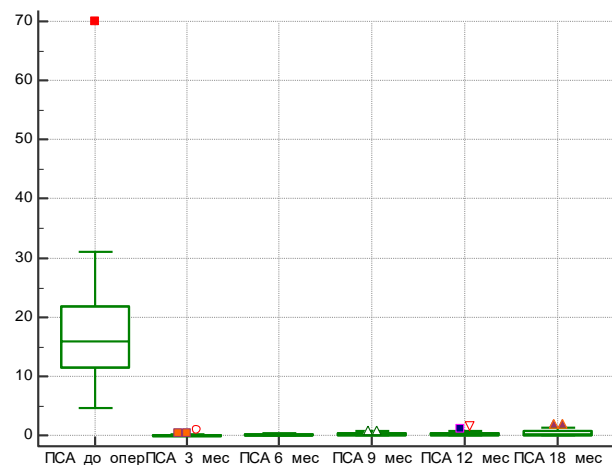


Диаграмма 2 - Динамика послеоперационного уровня ПСА (n=65)

Уровень ПСА при контрольном исследовании на 3 месяце у пациентов основной группы после РПЭ составил 1,3 (0,23-14,0) нг/мл. (диагр. 2).

Можно предположить, что источником ПСА была ткань, обнаруженная при гистосканировании. Повышение ПСА связано с появлением объема, достаточного для определения при помощи гистосканирования.

Средний срок биопсии после РПЭ у пациентов основной группы, с подозрением на местный рецидив рака составил 38 месяцев (диаграмма 3).

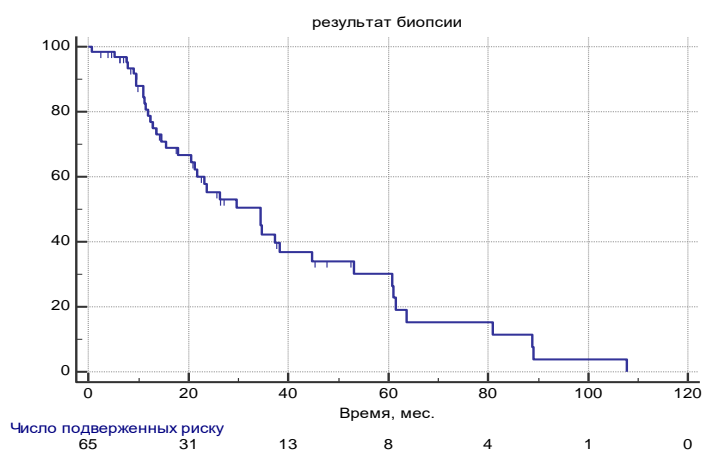


Диаграмма 3 - Динамика выявления рецидива и наличие ткани при гистосканировании (n=65).

Медиана рецидива РПЖ после РПЭ у пациентов со стадией T2a составила 20,7 мес, со стадией T2b – 23,3 мес, со стадией T2c – 14,1 мес, со стадией T3a – 13,7 мес, со стадией T3b – 12,7 мес. (диаграмма 4).

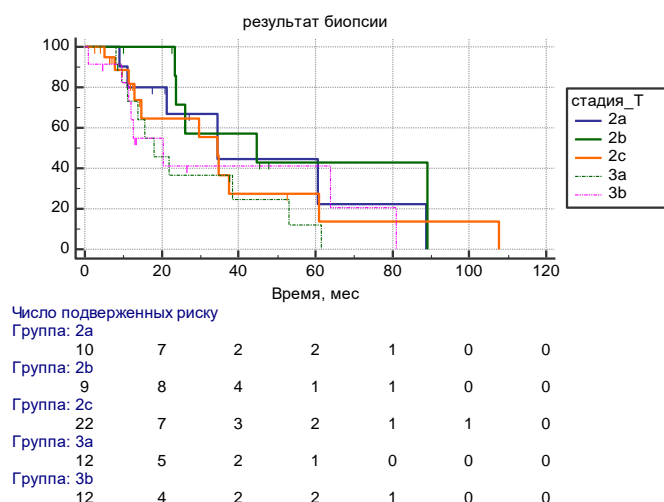


Диаграмма 4 - Динамика выявления рецидива и стадии РПЖ (n=65)

Статистически значимых различий времени подтверждения рецидива РПЭ после РПЭ в зависимости от стадии опухолевого процесса, установленного до операции не выявлено ( $p=0,94$ ).

Медиана рецидива у пациентов с РПЖ и исходным числом Глисона при показателе 6 – 52 мес, при показателе 7 – 21 мес, при показателе 8 – 17 мес, при показателе 9 – 11 мес. (n=65).

Время подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ статистически значимо различалось в зависимости от числа Глисона, определенного до операции ( $p=0,085$ ).

У пациентов, которых исходный уровень ПСА до операции был до 10 нг/мл, медиана подтверждения рецидива опухоли составила 17,5 мес., при уровне ПСА от 10 до 20 нг/мл – 23,3 мес., при уровне ПСА более 20 и более – 13,3 мес. (диаграмма 5).

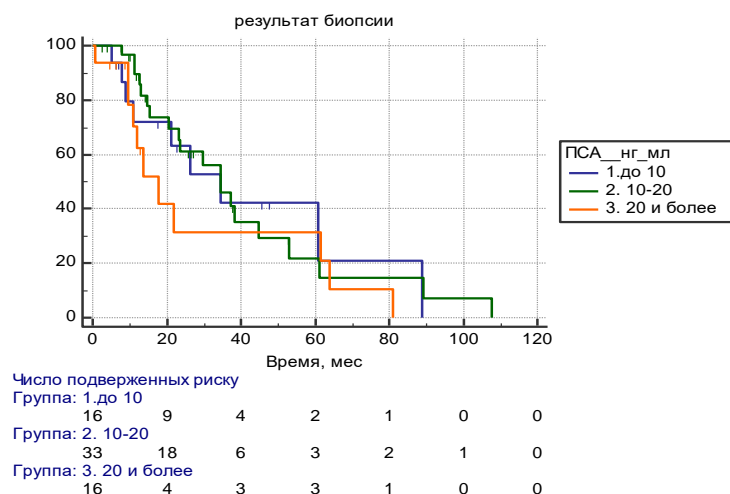


Диаграмма 5 - Динамика подтверждения рецидива и исходный уровень ПСА (n=65)

Статистически значимых различий времени подтверждения рецидива РПЖ после РПЭ не имела, статистически значимых различий в зависимости от исходного уровня ПСА ( $p=0,63$ ).

Таким образом, исходные параметры, которые приняты в качестве прогностических, не имели значимых различий относительно времени подтверждения рецидива.

Среди 65 пациентов основной группы с наличием подозрительной ткани по данным гистосканирования у 5(7,7%) были подозрительные участки по данным пальцевого ректального исследования, у остальных больных ПРИ не выявило подозрительных участков.

При расчете чувствительности и специфичности всех методов диагностики местного рецидива рака простаты после РПЭ эталоном служило гистологическое исследование после биопсии области везикоуретрального анастомоза. Результат гистологического исследования биоптатов ПУА позволил вычислить эффективность ПРИ в диагностике местного рецидива рака предстательной железы, которая составила чувствительность - 59,3% и специфичность - 31,5 %.

У 59(90,8%) пациентов при ТРУЗИ были выявлены подозрительные на местный рецидив рака изменения.

Морфологическая верификация после биопсии подозрительных зон показала чувствительность и специфичность ТРУЗИ в диагностике местного рецидива рака предстательной железы 59,3% и 31,5 % соответственно.



Всем пациентам была выполнена МРТ органов таза с в/в усилением. У 47(72,3%) выявлены патологические изменения в зоне ПУА: утолщения стенки уретры, анастомоза или шейки мочевого пузыря, дополнительные мягкотканые образования в зоне ПУА с активным ранним накоплением контрастного препарата; так же не изолированные гипervasкулярные зоны в зоне ПУА. У 3(4,6%) в зоне анастомоза и лимфатических узлах, у 5(7,7%) в зоне анастомоза и шейки мочевого пузыря, у 4(6,2%) в области шейки мочевого пузыря. У 6(9,2%) пациентов патологических изменений по данным МРТ не выявлено.

### Результаты гистосканирования и подтверждение рецидива рака простаты после РПЭ

Результатом обследования пациентов с подозрением на рецидив были данные МРТ органов малого таза с в/в усилением, данные ТРУЗИ и ЦДК, ПРИ, данные гистосканирования, гистологическое исследование подозрительной ткани. У 65 пациентов была выполнена биопсия зоны ПУА. В 55(85%) наблюдениях диагноз был подтвержден.

По данным гистосканирования подозрительная на рак ткань локализовалась у 52(81,6%) пациентов в области анастомоза, у 5(7,9%) в зоне анастомоза и шейке мочевого пузыря, у 8(10,5%) в области шейки мочевого пузыря (диаграмма 6).

При сопоставлении данных МРТ и ГС отмечено статистически значимое соответствие локализации подозрительных участков ( $p=0,001$ )(диаграмма 6).

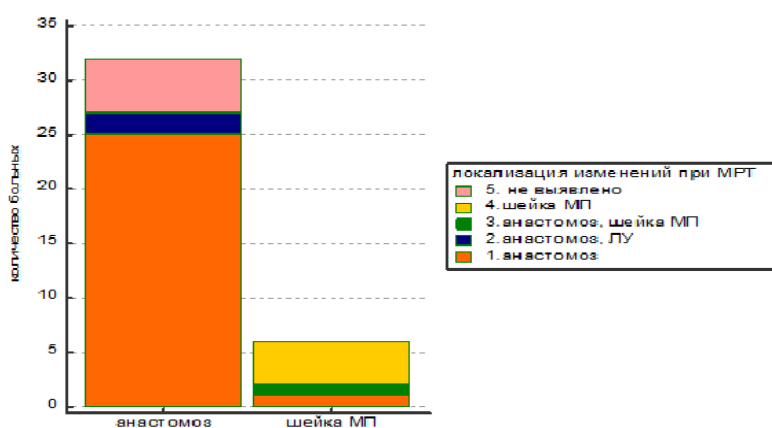


Диаграмма 6 - Локализация подозрительных участков по данным МРТ и гистосканирования (n=65)

При анализе данных МРТ органов малого таза с в/в усилением у 47(72,3%) выявлены патологические изменения в области пузырно-уретрального анастомоза,

характерные для местного рецидива РПЖ, у 3(4,6%) в зоне анастомоза и лимфатических узлах, у 5(7,7%) пациентов в зоне анастомоза и шейки мочевого пузыря, у 4(6,2%) в области шейки мочевого пузыря характерные для местного рецидива РПЖ. У 6(9,2%) пациентов патологических изменений по данным МРТ не выявлено.

При сопоставлении изменений в области ПУА с результатами гистологического исследования чувствительность и специфичность МРТ составила 95% и 82% соответственно.

Объем подозрительной ткани в области анастомоза по данным гистосканирования составил 0,5(0,04-7,5) см.куб., в зоне анастомоза и шейки мочевого пузыря 0,7(0,62-1,5) см.куб., в области шейки мочевого пузыря – 0,5(0,4-0,75) см.куб. (диаграмма 7).

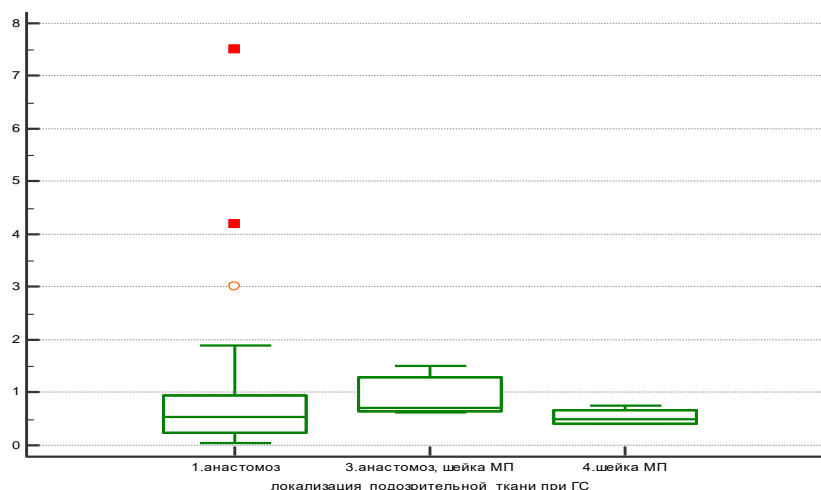


Диаграмма 7 - Объем подозрительной ткани и ее локализация (n=65)

Статистически значимых различий показателей объема подозрительной ткани в зависимости от места локализации не выявлено (p=0,41).

Объем исследуемой (анализируемой при ГС) ткани в зоне ПУА, которую удалось определить при гистосканировании, у 65 пациентов, в среднем составил 6,6 (0,53-42,9 см. куб.).

При этом медиана объема подозрительной на рак ткани (той из исследуемой, что выделяется гистосканированием как «подозрительная на рак») зоны ПУА, выявленной по данным гистосканирования, составил 0,93 (0,04-7,5) см. куб.

Средний объем подозрительной на рак ткани, обнаруженной при гистосканировании у пациентов основной группы (n=65), составил 1,14 см. куб.

При сопоставлении объема исследованной ткани и ткани подозрительной на рак в области ПУА по данным гистосканирования у пациентов с рецидивом рака простаты выявлена положительная значимая корреляция ( $y = 0,6558 + 0,1269 x$ ,  $p < 0,0001$ ).

При сопоставлении показателя ПСА у больных с подозрением на локальный рецидив рака простаты с объемом исследованной ткани при гистосканировании обнаружена положительная значимая корреляция ( $y = 2,2283 + 0,02959 x$ ,  $p < 0,001$ ). С ростом уровня ПСА отмечается достоверное увеличение и объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования.

При сопоставлении показателя ПСА у пациентов с подозрением на рецидив рака простаты после радикальной простатэктомии обнаружена положительная значимая корреляция с объемом подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования ( $y = 2,1800 + 0,1409 x$ ,  $p < 0,0001$ ). Что говорит об увеличении объема подозрительной ткани при гистосканировании с ростом уровня ПСА.

При выполнении гистосканирования ПУА 60 пациентам контрольной группы ложно положительные результаты были отмечены у 20(33%) пациентов в виде подозрительной на рак ткани объемом до  $0,2 \text{ см}^3$ .

Объем исследованной ткани при гистосканировании у пациентов с биохимическим рецидивом и подозрением на местный рецидив рака простаты был значимо больше по сравнению с пациентами контрольной группы ( $p = 0,021$ ).

При анализе данных гистосканирования ПУА у пациентов основной и контрольных групп отмечен различный объем подозрительной на рак ткани от  $0,04 \text{ см}^3$  до  $1,9 \text{ см}^3$  ( $n = 125$ ) (рис. 4).

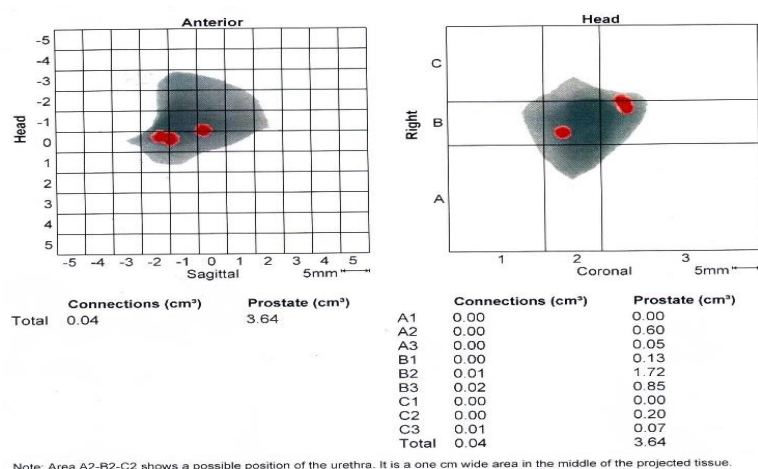


Рисунок 4 – Гистокарта области ПУА с минимальным объемом подозрительной на рак ткани

Объем подозрительной на рак ткани, обнаруженной при гистосканировании у пациентов с биохимическим рецидивом и подозрением на местный рецидив рака простаты был статистически значимо большим по сравнению с пациентами без подозрения на рецидив рака простаты ( $p=0,023$ ).

Объем анализируемой при гистосканировании ткани ПУА не имел значимых различий у пациентов с выявленными изменениями при МРТ или отсутствием изменений при МРТ ( $p=0,21$ ).

При сравнении объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования и результатов гистологического исследования у пациентов с подозрением на рецидив рака простаты выявлено, что чувствительность этого показателя составила 52,5%, а специфичность 72% (диаграмма 8).

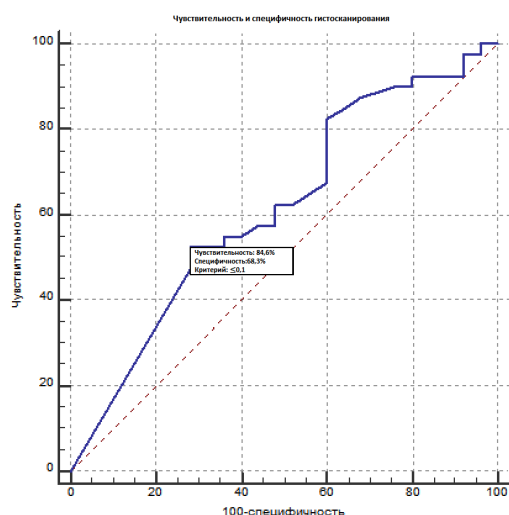


Диаграмма 8 - Определение чувствительности и специфичности гистосканирования в диагностике местного рецидива рака простаты после простэктомии.

Объем подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования в основной группе (с подозрением на рецидив рака простаты) был значимо больше по сравнению с пациентами контрольной группы (без рецидива рака простаты) ( $p=0,001$ ).

При сопоставлении объема исследованной ткани при гистосканировании и объема подозрительной ткани, выявленном при этом исследовании отмечена положительная значимая корреляция в основной группе ( $y = 0,7964 + 4,0777 x$ ,  $p=0,0007$ ) и в контрольной группе ( $y = 0,6708 + 1,7741 x$ ,  $p<0,001$ ).

Таким образом, объем подозрительных участков, обнаруженных при гистосканировании в основной и контрольной группах может быть оценен как один из клинических признаков у больных с биохимическим рецидивом рака после РПЭ.

Минимальный объем подозрительной на рак ткани, выявленный при гистосканировании, был равен  $0,04\text{см}^3$ , при котором морфологически рецидив рака удалось подтвердить только у одного пациента. У остальных пациентов с верифицированным морфологически местным рецидивом рака объем подозрительной на рак ткани при гистосканировании превышал  $0,2\text{см}^3$  ( $0,2-7,5\text{см}^3$ ).

Таким образом, нами установлен минимальный диагностически значимый объем подозрительной на рак ткани при гистосканировании, равный  $0,2\text{см}^3$ .

При сравнении ПСА и объема исследованной ткани при гистосканировании в основной группе выявлена положительная значимая корреляция ( $y = 2,2283 + 0,02959x$ ,  $p < 0,0001$ ) и в контрольной группе ( $y = 0,1074 + 0,01552x$ ,  $p = 0,0015$ ).

При сравнении уровня ПСА и объема подозрительной на рак ткани по данным гистосканирования у пациентов основной группы выявлена положительная значимая корреляция ( $y = 2,1800 + 0,1409x$ ,  $p < 0,0001$ ), у пациентов контрольной группы также выявлена положительная значимая корреляция ( $y = 0,09289 + 0,1213x$ ,  $p = 0,0042$ ).

Объем исследованной при гистосканировании ткани у пациентов основной группы был значимо больше при наличии изменений при ТРУЗИ, по сравнению с пациентами с отсутствием изменений при ТРУЗИ ( $p = 0,023$ ).

Объем подозрительной на рак ткани, выявленной по данным гистосканирования, у пациентов в группах с отсутствием или наличием изменений на МРТ не имел значимых различий ( $p = 0,29$ ).

Чувствительность и специфичность различных методов диагностики в выявлении местного рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии оказалась различной и представлена в таб. 1.

Таблица 1 – Чувствительность и специфичность методов диагностики в выявлении местного рецидива РПЖ после радикальной простатэктомии.

<b>Методы диагностики</b>	<b>Чувствительность</b>	<b>Специфичность</b>
<b>МРТ с внутривенным усилением органов малого таза</b>	<b>95%</b>	<b>82%</b>
<b>Гистосканирование области пузырно-уретрального анастомоза</b>	<b>84,6%</b>	<b>68,3%</b>
<b>ТРУЗИ с доплерографией</b>	<b>59,3%</b>	<b>31,5%</b>
<b>Пальцевой ректальное исследование</b>	<b>58,3%</b>	<b>17%</b>

### **ВЫВОДЫ**

1. Чувствительность и специфичность гистосканирования в диагностике местного рецидива рака предстательной железы у больных после радикальной простатэктомии составили 84,6% и 68,3% соответственно.
2. Чувствительность и специфичность магнитно-резонансной томографии с внутривенным усилением в диагностике местного рецидива рака предстательной железы после радикальной простатэктомии составило 95% и 82%; пальцевого ректального исследования 58,3% и 17%; трансректального ультразвукового исследования с цифровым доплеровским картированием 59,3% и 17% соответственно.
3. Гистосканирование является высоко информативным методом комплексной диагностики местного рецидива рака простаты после радикальной простатэктомии.
4. Минимальный диагностически значимый объем подозрительной на рак ткани, выявленный при гистосканировании равен 0,2см<sup>3</sup>.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При обследовании пациентов с биохимическим рецидивом после радикальной простатэктомии по поводу рака простаты, с целью выявления местного рецидива рака показано выполнять гистосканирование области пузырно-уретрального анастомоза совместно с трансректальным ультразвуковым исследованием.

2. При выполнении гистосканирования зоны пузырно-уретрального анастомоза необходимо включать в зону сканирования шейку мочевого пузыря.
3. Проводить трансректальную биопсию зоны пузырно-уретрального анастомоза под гистосканинг навигацией.
4. Диагностически значимым объемом подозрительной на рак ткани следует считать более 0,2см<sup>3</sup>.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. **Воробьев А.А.**, Новичков Н.Д., Крупинов Г.Е., Амосов А.В., Ганжа Т.М., Лернер Ю.В., Лумпов И.С., Семендяев Р.И. Диагностика и лечение локального рецидива рака предстательной железы у пациентов после радикальной простатэктомии с использованием гистосканирования и высокоинтенсивного фокусированного ультразвука. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 4S. С. 39-40.
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. Т. 10. № 3. С. 157-159.
3. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., **Воробьев А.А.**, Лумпов И.С., Семендяев Р.И. Диагностика рака предстательной железы с помощью оценки жесткости различных типов ткани с использованием ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной. // **Урология**. 2016. № 3. С. 56-61.
4. Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Аркадьев А.М., Семендяев Р.И., **Воробьев А.А.**, Лумпов И.С. Диагностика рака предстательной железы с использованием гистосканирования и ультразвуковой эластометрии сдвиговой волной.// **Онкоурология**. 2016. Т. 12. № 2. С. 74-79.
5. Глыбочко П.В., Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Воробьев А.А. Применение гистосканирования в ранней диагностике рака предстательной железы. // **Вопросы урологии и андрологии**. 2016. Т. 4. № 2. С. 5-10.
6. **Воробьев А.А.**, Амосов А.В., Крупинов Г.Е., Ганжа Т.М., Лумпов И.С., Семендяев Р.И. Первый опыт диагностики локального рецидива рака предстательной железы

после радикальной простатэктомии. // **Медицинский вестник Башкортостана**. 2016. Т. 11. № 3 (63). С. 53-55.

7. И.С. Лумпов, А.В. Амосов, Г.Е. Крупинов, Д.В. Чиненов, Т.М. Ганжа, **А.А. Воробьев**. Гемиабляция локализованного рака простаты высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. // **Медицинский вестник Башкортостана**. Том 12, №3, С. 97-100.