

3D NLS-диагностика и мониторинг лечения заболеваний предстательной железы

Торопова В.А., Петренко С.Н., Максименко Л.М.

Заболевания предстательной железы (ПЖ) составляют значительную часть патологии органов малого таза у мужчин. К числу наиболее распространенных из них относят хронический простатит, доброкачественную гиперплазию (ДГПЖ) и рак предстательной железы (РПЖ), которые нередко могут сочетаться между собой. Проблема ранней диагностики, а также контроля лечения этих заболеваний продолжает оставаться актуальнейшей в онкоурологии.

В настоящее время NLS-метод занимает все большее место в диагностике заболеваний предстательной железы. Это стало возможным благодаря внедрению новых аппаратов «Metatron»-4025 с программой «Metapathia GR Clinical», обеспечивших возможность проводить трехмерную (3D) визуализацию органа, получать точные сведения о размерах и объеме очага поражения, состоянии капсулы железы и ее внутренней структуры, благодаря использованию ультрамикроскопических сканов. Простота проведения диагностической процедуры, возможность многократного повторения, высокая информативность метода обеспечили ему несомненный приоритет среди других методов визуализации и существенно расширили возможности диагностики заболеваний предстательной железы. С появлением таких методик, как 3D NLS-сканирование с использованием спектрально-энтропийного анализа (СЭА), диагностика заболеваний предстательной железы перешла на новый уровень. С помощью новых NLS-технологий получения изображения ткани предстательной железы и ее сосудистых структур стало возможным осуществлять высокоточную диагностику самых ранних форм заболеваний. Значительно повысились чувствительность и специфичность NLS в выявлении рака предстательной железы, исследование сосудистого русла обеспечило возможность проведения мониторинга лечения рака, простатита, ДГПЖ. Расширение спектра новых методик NLS-исследования требует пересмотра старого алгоритма диагностики основных заболеваний предстательной железы.

Материал и методы

Для изучения возможностей новых методик NLS в диагностике и при мониторинге заболеваний предстательной железы с января 2007 по декабрь 2008 г. было проведено 328 NLS-исследований предстательной железы. Всего был исследован 181 пациент (55%) с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ), 100 больных (31%) с простатитом, 42 пациента (13%) с раком ПЖ. Также были исследованы 5 пациентов (1%), у которых не было клинических и лабораторных данных о заболевании предстательной железы.

Результаты СЭА подтверждались анализом цитологического материала при пункционной биопсии, гистоморфологического исследования после ТУР или аденомэктомии, динамического наблюдения в течение всего периода исследования.

Результаты и обсуждение

Диагностика рака предстательной железы.

В большинстве случаев (63%) опухолевый участок при 3D NLS был умеренно гиперхромогенным (4-5 баллов по шкале Флейндлера) и локализовался в 70% случаев в периферической зоне. Ретроспективный анализ всех гиперхромогенных участков показал, что гиперхромогенность не являлась строго специфичной для злокачественной патологии.

При двухмерном NLS без использования новых методик нельзя было однозначно высказаться в пользу злокачественного или доброкачественного характера выявленного участка. Так, до 45% из выявленных умеренно хромогенных участков при обычном двухмерном NLS оказались доброкачественными при гистологическом исследовании. Данные участки наблюдались при остром

простатите, доброкачественной гиперплазии, инфаркте, мышечной гиперплазии. Кроме того, из-за отсутствия разницы в хромогенности опухоли и нормальной ткани до 35% РПЖ не выявлялись при двухмерном NLS. Это, как правило, были изохромогенные опухоли или опухоли с инфильтративным ростом. До 40% изохромогенных опухолей простаты выявлялись только при операциях на железе (аденомэктомии или ТУР). При скрининге большие диффузные опухоли предстательной железы редко выявлялись при обычном двухмерном исследовании. Как правило, диагноз устанавливался уже клинически и при пальцевом ректальном исследовании. Это объяснялось тем, что при распространении РПЖ на центральную часть железы изменялась хромогенность опухоли, исчезала граница между опухолью и доброкачественной тканью. Используя стандартные методики при двухмерной NLS нельзя было установить границу между нормальной и опухолевой тканью. Исследование информативности NLS в двухмерном режиме показало его низкую специфичность (50%) и низкую положительную предсказательную ценность (55%) в диагностике РПЖ. Большое число ложноположительных заключений связано с невозможностью дифференцировки гиперхромогенных участков, а также с трудностями визуализации изохромогенных участков.

Новые 3-х мерные методики с использованием СЭА позволили уже на первом этапе проводить дифференциальную диагностику гиперхромогенных участков предстательной железы, выявлять изохромогенные опухоли и точнее определять объем злокачественного поражения.

Применение ультрамикроскопического сканирования изображения сделало визуализацию ультратонких структур предстательной железы более четкой. Это обеспечивало дополнительную информацию о структуре, хромогенности и контурах тканей, повышало выявляемость мелких изохромогенных РПЖ, более четко характеризовало границы гипохромогенных (3-4 балла) опухолей, помогало диагностировать опухоли с инфильтративным ростом. Режим ультрамикросканирования позволил нам правильно диагностировать 23% изохромогенных опухолей. С помощью режима ультрамикросканирования удалось выявить участки, размеры которых не превышали 0,3 см, точнее установить подкапсульную инвазию в 27% случаев.

Метод трехмерной NLS-ангиографии позволил определить состояние сосудов гиперхромогенных участков. Известно, что опухолевый ангиогенез отличается от нормального. Опухолевые сосуды имеют неправильное строение и повышенную проницаемость сосудистой стенки за счет неполноценной эндотелиальной выстилки и неравномерно распределенного слоя гладкомышечных волокон. Исследование степени повреждения сосудов играет важную роль в диагностике РПЖ, повышает положительную предсказательную ценность NLS в выявлении инфильтрирующих изохромогенных опухолей и опухолей с нечеткими контурами. Наиболее перспективной методикой оценки сосудистого русла предстательной железы стала появившаяся в последние годы трехмерная NLS-ангиография. Наш опыт использования трехмерной реконструкции сосудов показал, что она высокоинформативна и позволяет оценить состояние стенки сосуда, выявить зоны патологии на различных участках сосудистого русла.

Применение NLS-ангиографии значительно уменьшило число ложноположительных заключений и повысило число правильных диагнозов рака предстательной железы. Исследование характера поражения сосудов и состояния сосудистого русла помогло нам дополнительно выявить до 15% случаев РПЖ, при этом в 25% случаев в режиме 2-х мерной визуализации при NLS не было выявлено каких-либо изменений, и диагноз РПЖ был установлен только при трехмерной NLS-ангиографии. В диагностическом плане эти результаты имеют огромное значение. Они свидетельствуют о том, что оценка сосудистого русла должна стать неотъемлемой частью NLS-исследований.

Информация о распространении опухоли за пределы капсулы очень важна для более точного стадирования и, соответственно, для определения тактики лечения РПЖ. Роль обычного 2-х мерного NLS в определении стадии РПЖ, в связи с широкой вариабельностью хромографической картины при раке, не высока. При обычном 2-х мерном NLS не всегда удается точно определить размеры опухолевого участка, например, при многофокусном РПЖ или при инфильтрирующем росте опухоли. Поэтому более чем в

50% случаев размеры опухоли, определяемые при 2-х мерном NLS, не соответствуют истинным. Возможности современного 3D NLS в определении стадии повысились с появлением на современных аппаратах возможности спектрально-энтропийного анализа на ультратонких сканах. Дополняя обычное исследование анализом состояния сосудистой стенки, можно с большей долей вероятности предположить или отвергнуть распространение РПЖ. В нашей работе анализ сосудистой стенки и характера поражения сосудистого русла с помощью трехмерной NLS-ангиографии помог точнее оценить границы опухоли у 30% пациентов. При инфильтрирующем росте опухоли и при ее смешанной хромогенности изучение характера сосудистой патологии помогало в оценке глубины инвазии опухоли.

Таким образом, только применение методик NLS-ангиографии в совокупности с СЭА повышало чувствительность NLS в диагностике РПЖ с 73 до 89%, специфичность с 38 до 82%, предсказуемость положительного теста с 41 до 79%, предсказуемость отрицательного теста с 70 до 88%.

Мониторинг лечения рака предстательной железы. Особое значение приобрело применение новых NLS методик при мониторинге лечения рака предстательной железы. Вопросы мониторинга лечения РПЖ с помощью 3D NLS-ангиографии до сих пор изучены не были. Известно, что под влиянием лучевой терапии происходит медленный регресс опухоли и постепенно на месте опухоли формируется участок фиброза. Пальцевое ректальное исследование (ПРИ) не может служить надежным методом контроля эффективности лечения, особенно при негативных первоначальных данных. С внедрением новых методик 3D NLS-исследования вопросы контроля эффективности лучевой терапии РПЖ вышли на принципиально новый уровень. Возможности 3D NLS в оценке результатов лечения РПЖ значительно расширились благодаря появлению методик NLS-ангиографии, позволяющих неинвазивно оценить состояние сосудов предстательной железы. Известно, что сосудистое русло первым реагирует на лучевую и гормональную терапию, поэтому информация об изменении состояния сосудистой стенки играет важную роль в оценке раннего терапевтического эффекта.

Особенности изменения сосудистой стенки в опухоли под влиянием комбинированного гормоно-лучевого лечения позволили нам оценить эффективность терапии у большой группы пациентов.

Мы провели исследование в динамике у 150 пациентов с РПЖ различных стадий, получавших комбинированное гормоно-лучевое лечение, и изучили возможности 3D NLS с ангиографией при мониторинге лечения РПЖ. С помощью СЭА нами были прослежены гиперхромогенные и сосудистые изменения, происходящие в опухоли и паренхиме предстательной железы под влиянием терапии. Разработаны СЭА параметры контроля эффективности лечения РПЖ и определены сроки их оценки. Проведена корреляция динамики изменения СЭА параметров и динамики снижения уровня ПСА у исследуемой группы больных.

Всем пациентам проводилась дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область предстательной железы и семенных пузырьков пучком тормозного излучения энергией 6 и 18 МэВ в режиме классического фракционирования дозы 2 Гр 5 раз в неделю на аппаратах “Клинак-1800” и “Клинак-600”. Суммарная очаговая доза на предстательную железу подводилась от 68 до 76 Гр в два этапа. У 80 пациентов облучение сочетали с применением антиандрогенной терапии (Флюцином в дозе 750 мг), у 35 проводилась максимальная андрогенная блокада (МАБ) (Флюцином 750 мг + Золадекс 3,6 мг 1 раз в 28 дней п/к или Флюцином 750 мг + + билатеральная орхиэктомия), у 2 пациентов МАБ сочеталась с приемом химиотерапии (5-Фторурацила).

Средняя продолжительность периода наблюдения составила 1 год (от 6 мес. до 2 лет) от срока окончания ДЛТ. ПРИ, определение уровня ПСА, NLS-контроль у всех пациентов проводился совместно с онкологом и лучевым терапевтом с интервалом в 3–6 мес. В сроки от 6 до 12 мес. после ДЛТ проводилась скинтиграфия костей скелета для исключения отдаленных метастазов.

Также важным критерием оценки эффективности являлись изменения хромогенности опухоли.

При нашем исследовании под влиянием лучевой терапии происходило постепенное снижение хромогенности опухоли (с 5-6 до 3-4 баллов). Через 6 мес. хромогенность опухоли и железы практически сравнивалась, что подтверждалось СЭА.

У 67 пациентов в центральных отделах резидуальной опухоли формировался гипохромогенный участок (2-3 балла по шкале Флейндлера), соответствующий эталону «Фиброз» ($D < 0,425$), размеры которого увеличивались при динамическом наблюдении.

Режим СЭА помогал оценке внутренней структуры во многих случаях. С помощью этого режима легче определялась зона формирования фиброза, а также истинные размеры резидуальной опухоли.

Таким образом, результаты нашей работы свидетельствуют, что комплексный подход при 3D NLS позволяет наиболее полно оценить реакцию опухоли на терапию. Учет всех вышеперечисленных критериев необходим при мониторинге лечения РПЖ и рекомендуется для практического применения.

У пациентов с простатитом применение новых NLS методик позволило выйти на функциональный уровень диагностики.

Всего был обследован 100 пациентов с простатитом. С острым простатитом находились на исследовании 34 больных. Из них с острым простатитом без осложнений было 28 пациентов и 6 пациентов с осложнениями острого простатита: у 3 – множественные абсцессы предстательной железы на фоне острого простатита, у 2 – единичный абсцесс предстательной железы, у 1 абсцесс семенных пузырьков и у 1 - парапростатит. С хроническим простатитом было исследовано 66 больных. Были проведены исследования в динамике на фоне лечения у 35 больных с простатитом.

Диагностика и мониторинг лечения хронического простатита. Клиническая картина хронического простатита у половины исследуемых характеризовалась необычайно разнообразием симптоматики, и у более 30% заболевание протекало бессимптомно, а у 20% больных имелась скудная симптоматика. Таким образом, клинически не представлялось возможным на первом этапе установить диагноз хронического простатита. При 3D NLS у 75% пациентов первой группы были выявлены изменения паренхимы, характерные для хронического простатита, подтвержденные СЭА. У больных с длительностью заболевания более 5 лет в 75% случаях выявлялись неровность и нечеткость контуров зон поражения. У пациентов этой группы определялись зоны повышенной хромогенности различной интенсивности и размеров с нечетко очерченными контурами в периуретральной зоне, кальцинаты округлой или овальной формы от 0,2 см и более.

У этих пациентов в 34% выявлялась подчеркнутость контуров уретры и семявыбрасывающих протоков, в 27% в периуретральной зоне определялись скопления кальцинатов в виде “цепочки”. У 16% визуализировались кисты семявыбрасывающих протоков в виде локальных ахромогенных расширений округлой формы различных размеров, связанные с протоком узкой ахромогенной линейной полоской. У 85% пациентов с хроническим простатитом было отмечено поражение вен простатического сплетения, что свидетельствовало о стабильных гемодинамических нарушениях и венозном застое.

При обострении хронического простатита или при остром простатите использование новых методик NLS-исследования позволило проводить точную диагностику степени тяжести и вовлеченности органа в воспалительный процесс.

Диагностика и мониторинг лечения острого простатита. При застойном простатите характерным NLS-признаком было появление так называемой “мелкосотовой” паренхимы в режиме ультрамикросканирования. Причем из всех исследованных пациентов как с острым, так и с хроническим простатитом этот признак встретился нам в 68% случаев. Выраженность этого признака была прямо пропорциональна степени застойных явлений. Чем выраженнее был процесс, тем сильнее и на большем участке отмечалось мелкокистозное расширение заполненных простатическим секретом фолликулов.

При NLS-ангиографии данная картина сопровождалась поражением сосудистой стенки железы. Данные явления сопровождалась поражением вен простатического сплетения.

Получение данной NLS-графической картины определяло во многом дальнейшую тактику ведения таких пациентов.

При 3D NLS у 45% пациентов с *острым неосложненным простатитом* нередко отмечалось появление зон с нечеткими контурами, равномерно повышенной хромогенности. У большинства пациентов пожилого возраста дифференциальная диагностика таких изменений в режиме СЭА вызывала определенную сложность в связи со схожестью спектральной картины с раком предстательной железы. В данном случае дополнительную информацию обеспечивала только NLS-ангиография. Зона, соответствующая воспалению, характеризовалась отсутствием поражения сосудов, характерного для бластных процессов, в этом участке.

Значение 3D NLS с новыми технологиями трудно переоценить **в мониторинге лечения пациентов с простатитом**. При остром простатите рекомендуется проведение динамического контроля лечения для определения эффективности проводимой терапии. Мониторинг лечения пациентов с острым простатитом позволил избежать во многих случаях развития осложнений, таких как абсцесс предстательной железы и парапростатит. Мы проводили динамическое наблюдение 26 пациентов с острым простатитом. На фоне успешной терапии исчезали гиперхромогенные зоны, и отмечалось восстановление состояния сосудов железы. Динамический контроль лечения с использованием СЭА помог диагностировать абсцессы предстательной железы в 11% случаев, что потребовало коррекции терапии и удлинения сроков лечения.

Абсцесс предстательной железы на ранней стадии при стандартном 2-х мерном NLS выглядел как округлый фокус значительно повышенной хромогенности (6 баллов). Основываясь только на данных 2-х мерной NLS, нельзя было провести его точную диагностику, так как хромографическая картина на ранних стадиях была схожа с таковой при остром неосложненном простатите. При сформировавшемся абсцессе визуализировался округлый фокус с четкими контурами, гипохромной капсулой и неоднородным внутренним жидкостным содержимым. Выявление абсцессов при первичном NLS-исследовании основывалось на различиях спектральной картины абсцессов и фокального паренхиматозного простатита.

При множественных абсцессах в паренхиме периферической части железы образовывались множественные округлые зоны повышенной хромогенности (6 баллов), соответствовавшие очагам некроза.

При исследовании в динамике под влиянием терапии эти изменения постепенно исчезали. При этом у всех прослеженных пациентов данной группы в паренхиме железы в дальнейшем (через 1–2 года) не отмечалось формирование участков фиброза и кальцинации. Лабораторные показатели у всех пациентов совпадали с результатами СЭА. Наш опыт показывает, что NLS-мониторинг пациентов с абсцессом предстательной железы должен проводиться не реже 1 раза в неделю до полного восстановления структуры. При локализации абсцесса близко к капсуле железы необходим внимательный осмотр контуров железы для исключения прорыва абсцесса за пределы капсулы и формирования парапростатита.

При парапростатите во всех случаях отмечалась деформация контуров с образованием участка неправильной формы различных размеров, прилежащего к железе. В большинстве случаев отмечалась размытость и нечеткость границ очага, применение режима ультрамикросканирования помогало определить степень поражения. При отсроченном исследовании у этих пациентов в данной зоне наблюдалось формирование гипохромного рубца.

Комплексное исследование группы пациентов с простатитом показало, что при использовании комплексного подхода точность 3D NLS-исследования повышалась с 52 до 89%. Таким образом, в диагностике простатита целесообразно использовать весь комплекс новых NLS-методик. Динамическое исследование группы пациентов с простатитом показало, что в 65% случаев результаты 3D NLS с ангиографией привели к коррекции терапии у пациентов с осложненным течением простатита, в 80% случаев – к удлинению сроков противовоспалительной терапии, в 27% – к увеличению дозировки препаратов и (или) добавлению дополнительного лекарственного препарата и (или) замене одного

препарата другим. Данные результаты свидетельствуют о необходимости проведения 3D NLS-мониторинга пациентов с простатитом.

Диагностика доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), или аденома, считается наиболее распространенным заболеванием у мужчин старше 50 лет, частота которого увеличивается с возрастом. Так, после 40 лет аденома встречается у 25% мужчин, после 50 лет у 32%, а после 60 лет аденомой страдают уже 84% всех мужчин. Столь высокая частота встречаемости этого заболевания обуславливает повышенный интерес к ранней диагностике и также к мониторингу лечения этой патологии. Новые методики NLS-диагностики, такие как трехмерная реконструкция, ультрамикросканирование, трехмерная NLS-ангиография, СЭА вносят свой неоценимый вклад в выявление и контроль лечения ДГПЖ.

Как правило, аденоматозные изменения предстательной железы не сопровождаются клиническими симптомами инфравезикальной обструкции, поэтому ранее распознавание этого заболевания часто затруднено. Форма роста ДГПЖ также влияет на выявляемость заболевания, так при преимущественном росте зоны периуретральных желез симптомы инфравезикальной обструкции появляются раньше и данная форма ДГПЖ рано поддается коррекции, без развития осложнений. Тогда как при росте аденомы за счет переходных зон клинические симптомы проявляются достаточно поздно, часто когда в железе уже произошли необратимые изменения в виде фиброза и склероза. NLS с применением методики ультрамикросканирования и трехмерного режима позволяет уже на первом этапе с достаточной точностью высказаться о развитии заболевания и преимущественной форме роста аденомы. При анализе сосудистого русла в режиме объемной реконструкции мы установили, что степень поражения уретральных артерий у этой группы пациентов была минимальна. Однако интенсивность поражения сосудистой стенки центральной части железы, где формировалась аденоматозная ткань, была выше, чем у пациентов контрольной группы.

Трехмерная реконструкция при ДГПЖ помогает при планировании операции. Знание формы очага позволяет выбрать наиболее оптимальный хирургический подход.

Определенный вклад вносит предоперационная оценка состояния парапростатического венозного сплетения предстательной железы. Поражение большого количества сосудов по передней поверхности железы позволяет учесть это в ходе аденомэктомии и избежать осложнений.

При доброкачественной гиперплазии часто встречаются округлые гипер- и изохромогенные узлы в переходной зоне. Известно, что до 20% злокачественных опухолей могут развиваться в этой зоне, поэтому важна дифференциальная диагностика данных узлов. Кроме того, в 50% случаях у пациентов с аденомой имеется сопутствующий простатит, поэтому в гиперплазированной ткани наблюдаются гиперхромные участки. Схожесть NLS-графической картины не позволяет в режиме только NLS-графии проводить дифференциальную диагностику данных изменений. Вариабельность NLS-графической картины при аденоме не позволяет ограничиваться только одним режимом макросканирования при NLS-исследовании и требует подключения дополнительных возможностей – ультрамикросканирования и СЭА.

В нашей работе у 65% исследованных встретились узлы различной хромогенности, локализовавшиеся в центральной части железы. При этом лишь у 3% они оказались злокачественными при проведении СЭА, подтвержденного гистологическим исследованием. Оценка характера сосудистого рисунка помогла нам провести дифференциальную диагностику различных очаговых образований с локализацией в центральной части железы.

Результаты наших исследований заставляют считать, что новые методики 3D NLS-исследования более информативны по сравнению с 2-х мерным NLS. Мы считаем, что комплексное использование всех вышеперечисленных методик должно стать частью программы NLS. Новые методики дополняют стандартное исследование информацией, которая повышает уверенность врача в правильном диагнозе.