

На правах рукописи

Лёвин Владимир Павлович

**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ
И ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
В УСЛОВИЯХ HIFU-ТЕРАПИИ**

14.03.02 – патологическая анатомия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена на кафедре урологии и андрологии с курсами специализированной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул) и в лаборатории клинической морфологии важнейших заболеваний Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Неймарк Александр Израилевич

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Бакарев Максим Александрович

Официальные оппоненты:

Майбородин Игорь Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск), главный научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем Отдела «Центр новых медицинских технологий».

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры онкологии.

Ведущая организация: НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ час. на заседании совета Д 001.048.05 в ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» по адресу 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» [http:// frcftm.ru](http://frcftm.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор биологических наук,
профессор

Молодых Ольга Павловна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. В структуре злокачественных новообразований мужского населения России рак предстательной железы (РПЖ) занимает второе место после опухолей трахеи, бронхов и легкого, лидируя по темпу прироста показателей заболеваемости. С 2007 по 2017 г. величина «грубого» показателя увеличилась в 2 раза (с 30,7 до 59,9 на 100 000 населения), стандартизованного – на 70,6%. В 2017 г. зарегистрировано 40785 новых случаев и 12565 случаев смерти от данной патологии. Важно отметить, что при общем снижении стандартизованных показателей смертности от всех онкозаболеваний, смертность от РПЖ возросла на 13,9% в сравнении с уровнем 2007 г. (Карпин А.Д. и др., 2018).

Рост заболеваемости в значительной степени обусловлен более широким внедрением системы своевременного выявления РПЖ с обязательным определением простат-специфического антигена (ПСА), что, в свою очередь, привело к повышению частоты регистрации локализованных форм заболевания – до 55,2% среди вновь выявленных больных (Чиссов В.И., Русаков И.Г., 2011; Мерабишвили В.М. и др., 2014; Карпин А.Д. и др., 2016).

Улучшение ранней диагностики и повышение внимания к качеству жизни пациентов на фоне побочных эффектов радикальной простатэктомии (Chaussy C.G. et al., 2017) стимулируют поиск менее инвазивных методов лечения, среди которых особого внимания заслуживает абляция предстательной железы (ПЖ) высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU). Ее основные преимущества – высокие уровни 5-летней безрецидивной выживаемости при лечении локализованных форм РПЖ (66–78%), а также возможность повторного применения в случае возникновения локального рецидива (Warmuth M. et al., 2010; Limani K. et al., 2014; Chaussy C.G. et al., 2017). Растет популярность мультимодального подхода, когда в дополнение к малоинвазивному вмешательству используется неоадьювантная гормональная терапия (ГТ) (Неймарк А.И. и др., 2014; Petraki C.D., Sfikas C.P., 2007).

Применение альтернативных методик требует более четкой стратификации пациентов по риску прогрессирования, уточнения критериев оценки эффективности лечения и прогноза дальнейшего течения заболевания (Фомкин Р.Н. и др., 2013). Помимо рутинного гистологического исследования, для характеристики злокачественного потенциала новообразования все чаще используются молекулярно-биологические маркеры, которые отражают aberrантную активность регуляторных путей, ассоциированных с высоким пролиферативным и метастатическим потенциалом (Горбань Н.А., Карякин А.О., 2010; Martin N.E. et al., 2011; Hoogland A.M. et al., 2014; Pugliese D. et al., 2016; Stephan C. et al., 2017).

Мутация гена опухолевого супрессора *p53* (*TP53*), приводящая к потере его регуляторных и проапоптотических функций, относится к наиболее распространенным молекулярно-генетическим дефектам при опухолях различных локализаций (Rivlin N. et al., 2011). По некоторым данным, мутация *TP53* свидетельствует об агрессивном подтипе РПЖ и может являться независимым прогностическим фактором специфической выживаемости после консервативного лечения и радикальной простатэктомии (Kudahetti S. et al., 2009; Kluth M. et al., 2014). Мутантный белок *p53* характеризуется увеличенным временем полужизни и накоплением в ядрах клеток, что делает возможным его выявление иммуногистохимическим методом (Rivlin N. et al., 2011). При этом имеющиеся в литературе данные о значении данного маркера в условиях ультразвуковой абляции ПЖ единичны и носят противоречивый характер (Фомкин Р.Н. и др., 2013).

Поскольку рост и метастазирование новообразований различных локализаций сопряжены с процессами опухоль-ассоциированного ангиогенеза, большое значение может иметь оценка ангиогенного статуса опухоли, взаимосвязь которого с клиническим прогнозом при РПЖ пока не находит однозначного подтверждения (Rubin M.A. et al., 1999; Russo G. et al., 2012; Luczynska E. et al., 2013; Miyata Y. et al., 2015). Противоречивые данные частично можно объяснить тем, что результаты определения наиболее часто используемого

показателя (численной плотности микрососудов) зависят от вида использованных антител, а также от выбора репрезентативных участков в условиях мультицентричной топографии опухоли и гетерогенной архитектоники микрососудистой сети (Luczynska E. et al., 2013; Miyata Y. et al., 2015).

В условиях быстрого развития методов неинвазивной визуализации перспективным подходом к оценке опухолевого ангиогенеза может стать синтез функциональных и морфологических способов анализа микроциркуляторно-тканевых систем. В настоящее время для оценки кровообращения в ПЖ наиболее часто используется ультразвуковая доплерография в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), однако разрешение данного метода недостаточно для регистрации кровотока в новообразованных микрососудах (Russo G. et al., 2012). Применение коротковолнового лазерного излучения делает возможным получение отраженного сигнала от отдельных эритроцитов из более тонкого слоя ткани (Неймарк А.И. и др., 2011). Поскольку анатомическое расположение ПЖ не позволяет провести непосредственное измерение, ряд авторов предлагает использовать метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) для накожной регистрации кровотока в точке проекции простаты, исходя из представления о том, что состояние микроциркуляции в этой зоне отражает соответствующие процессы в органе (Неймарк А.И. и др., 2011; Крянга А.А. и др., 2016).

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на более чем 20-летнюю историю и наличие достаточно большого массива клинических данных, подтверждающих безопасность и эффективность HIFU-терапии локализованного РПЖ, существует очень мало работ, посвященных структурным изменениям опухолевой и неопухолевой ткани простаты в различные сроки после первичного воздействия, выявлению морфологических и молекулярно-биологических маркеров прогноза и оценки эффективности лечения на материале пред- и послеоперационных биопсий. Продолжается дискуссия в отношении критериев отбора пациентов для данного вида лечения, не разработана оптимальная схема мониторинга больных после сеанса HIFU-терапии.

Цель исследования – изучить клинико-функциональные и патоморфологические особенности локализованного рака предстательной железы в условиях воздействия высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU-терапии) для уточнения клинкоморфологических критериев оценки эффективности лечения и прогноза локального рецидива.

Задачи исследования:

1. Изучить характер патоморфологических изменений в биоптатах и образцах трансуретральной резекции предстательной железы у пациентов с аденокарциномой простаты после проведения HIFU-терапии в сопоставлении с дооперационными образцами.
2. Провести иммуногистохимический анализ экспрессии белка-онкосупрессора p53 в дооперационных образцах предстательной железы при аденокарциноме простаты.
3. Оценить с помощью методов цветового доплеровского картирования и лазерной доплеровской флоуметрии параметры гемодинамики и микроциркуляции предстательной железы у пациентов с аденокарциномой простаты в условиях применения HIFU-терапии.
4. Изучить значение клинико-функциональных и морфологических маркеров в прогнозировании и диагностике местного рецидива рака предстательной железы в условиях лечения методом HIFU-терапии.
5. Оценить влияние сочетанной гормонотерапии на микрогемодинамические и патоморфологические изменения при раке предстательной железы в условиях лечения методом HIFU-терапии.
6. Разработать алгоритм мониторинга и диагностики местных рецидивов рака предстательной железы после лечения методом HIFU-терапии.

Научная новизна. Впервые при параллельном анализе клинико-функциональных показателей, параметров микроциркуляции и структурных изменений в ткани простаты до и после проведения сеанса HIFU-терапии установлен комплекс патоморфологических и

функциональных признаков, отражающих особенности лечебного патоморфоза РПЖ, уточнены прогностические и диагностические критерии местного рецидива при лечении локализованного РПЖ высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком.

Впервые установлены значимые ассоциации между прогрессированием рака предстательной железы после HIFU-терапии и морфологическими характеристиками первичных биоптатов – высокими показателями объема опухоли (долей позитивных столбиков $\geq 40\%$ и объемной плотностью опухолевых структур $\geq 10\%$), выявлением менее дифференцированных форм с суммой Глисона $\geq 4+3$, наличием криброзных комплексов, а также экспрессией p53 более чем в 10% опухолевых клеток.

Впервые показано, что воздействие фокусированного ультразвука на ткань ПЖ приводит к массивному коагуляционному некрозу и запуску мозаично протекающих процессов, в исходе которых большая часть пролеченной зоны замещается пролиферирующей фиброзной тканью, при этом наблюдается полная регрессия опухоли или уменьшение числа позитивных столбиков (в среднем на 61%) в случаях с рецидивом. Выявлена обратная зависимость между степенью снижения объема неопухолевых желез и выявлением рецидива РПЖ, что может служить основой для оценки эффективности HIFU-воздействия при сопоставлении первичных и контрольных биопсий.

Впервые при изучении функциональных и морфометрических характеристик микроциркуляторного русла предстательной железы показано, что к факторам, ассоциированным с успешной HIFU-абляцией (отсутствием рецидива в течение 3-летнего периода наблюдения), относится более высокая численная плотность микрососудов в зоне первичного опухолевого очага, а также выраженная редукция данного показателя в зоне сохранившихся неопухолевых желез после сеанса HIFU, сопряженная со значительным снижением параметров ЦДК и ЛДФ в точке проекции ПЖ.

Впервые показано, что повторное повышение показателей микрокровотока в период 6 – 36 мес после ультразвукового воздействия сопряжено с существенным увеличением вероятности выявления рецидива рака предстательной железы при морфологическом исследовании, при этом среди изученных параметров наибольшей специфичностью (92,3%) и точностью (84,9%) обладает показатель микроциркуляции, повышение которого свыше 5,0 пф. ед. ассоциировано с 6,1-кратным повышением вероятности выявления рецидива.

Впервые установлено, что существенный вклад в ремоделирование микроциркуляторного русла вносит использование андрогенной депривации, которое уже на предварительном этапе сопровождается признаками патоморфоза опухолевых структур, относительным снижением плотности микрососудов в зонах опухолевых и неопухолевых желез, более низкими значениями показателя микроциркуляции. После сеанса HIFU сочетанное применение гормональной терапии ассоциировано с относительным снижением плотности микроциркуляторного русла в зонах опухолевой и неопухолевой паренхимы у пациентов с рецидивом, а также с более низкими показателями плотности сосудистого сплетения по данным ЦДК.

Теоретическая и практическая значимость работы. Получены новые знания о структурных изменениях, экспрессии белка-онкосупрессора p53, морфометрических и функциональных характеристиках микроциркуляторного русла в ткани ПЖ при локализованном РПЖ в условиях применения HIFU-терапии. В результате анализа полученных данных установлен комплекс патоморфологических и функциональных признаков, отражающих особенности лечебного патоморфоза РПЖ, проведена оценка значимости клинико-функциональных и морфологических маркеров в прогнозировании и диагностике местного рецидива РПЖ после сеанса ультразвуковой абляции.

Результаты исследования свидетельствуют о целесообразности специального учета наличия крибриформных структур, а также повышенного уровня иммуногистохимической экспрессии p53-протеина как факторов неблагоприятного прогноза при HIFU-терапии локализованного РПЖ. Высокая информативность параметров ЦДК и ЛДФ в диагностике рецидива РПЖ указывает на возможность включения данных методов в алгоритм

мониторинга пациентов с РПЖ после HIFU-терапии.

Полученные результаты способствуют более точной оценке агрессивного потенциала злокачественного новообразования и могут быть использованы при проведении научных исследований, направленных на поиск объективных критериев диагностики рецидива РПЖ и прогноза дальнейшего течения заболевания в условиях различных методов лечения.

Методология и методы исследования. Методологически работа основана на применении принципов системного анализа комплекса данных, методов морфологического анализа патологических процессов, использовании теоретических разработок и обобщений о типовых патологических процессах. Объект исследования – биоптаты и образцы трансуретральной резекции предстательной железы пациентов с локализованной формой РПЖ до и после лечения методом HIFU-абляции в режиме монотерапии и в сочетании с андрогенной депривацией. Предмет исследования – особенности изменений патоморфологических, иммуногистохимических, морфометрических и клинико-функциональных параметров в условиях применения HIFU-терапии и их связь с режимами лечения, клинико-морфологическими характеристиками первичной опухоли и развитием местного рецидива РПЖ.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Морфологические характеристики первичной опухоли (высокие показатели объема, низкая степень дифференцировки, наличие криброзных структур, повышенная экспрессия p53) ассоциированы с развитием рецидива РПЖ после HIFU-терапии.

2. Ультразвуковая абляция приводит к резкому снижению основных параметров микроротока ПЖ у всех пациентов через 3 – 6 мес после воздействия, которое сочетается со снижением плотности микрососудов в области сохранившихся неопухолевых желез у пациентов с отсутствием рецидива.

3. Развитие рецидива РПЖ после HIFU-терапии ассоциировано с незначительным снижением объема неопухолевой паренхимы, сохранением в ее зоне высокой плотности микрососудов, а также повышением параметров ЛДФ и ЦДК в период 6 – 36 мес после ультразвукового воздействия.

4. Существенный вклад в ремоделирование микроциркуляторного русла на фоне HIFU-терапии вносит сочетанное применение андрогенной депривации, которое ассоциировано с относительным снижением плотности микрососудов в зонах опухолевой и неопухолевой паренхимы у пациентов с рецидивом, а также с более низкими показателями плотности сосудистого сплетения по данным ЦДК в наблюдениях без рецидива и с рецидивом.

Степень достоверности результатов диссертации. Использованы современные методы патоморфологического исследования (световая микроскопия, иммуногистохимия, морфометрия) и клинико-функционального анализа (ТРУЗИ в режиме цветового доплеровского картирования, лазерная доплеровская флоуметрия), проведена статистическая обработка количественных данных. Предпринятые методические подходы соответствуют цели и задачам исследования и позволяют получать достоверные результаты. Диссертация выполнена с использованием сертифицированного оборудования на достаточном по объему материале клинико-функциональных наблюдений, мультифокальных биопсий и трансуретральной резекции предстательной железы (119 пациентов с аденокарциномой предстательной железы, 680 первичных и контрольных образцов, отобранных случайным методом из общего массива наблюдений). Сформулированные научные положения, выводы и практические рекомендации основаны на результатах собственных исследований, не носят умозрительных заключений и вытекают из результатов работы.

Апробация работы. Основные положения работы докладывались и обсуждались на IV конгрессе урологов Сибири с международным участием (Омск, 2015); IX научной конференции «Актуальные вопросы экстремальной медицины», посвященной 71-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне (Барнаул, 2016); V конгрессе урологов Сибири с международным участием (Красноярск, 2016); XII конгрессе «Мужское здоровье» (Казань, 2016); III Всероссийском научном медицинском форуме студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы» (Казань, 2016); научно-практической конферен-

ции с международным участием «Применение лазеров в медицине. Фотодинамическая терапия», посвященной 30-летию юбилею ФГБУ «ГНЦЛМ ФМБА России» (Москва, 2016), VI конгрессе урологов Сибири с международным участием (Белокураха, 2017); XVII Конгрессе Российского общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов» (Москва, 2017); заседании экспертного научного совета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (Барнаул, 2019); межлабораторной конференции Института молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» (Новосибирск, 2019).

Внедрение в практику результатов исследования. Результаты исследования внедрены в клиническую практику и используются в урологических отделениях КГБУЗ «Городская клиническая больница» № 11, НУЗ «Отделенческая клиническая больница» на ст. Барнаул ОАО РЖД, КГБУЗ Краевая клиническая больница. Результаты исследования включены в лекционные материалы для врачей и студентов, проходящих обучение по курсу урологии в ФГБОУ ВО АГМУ.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 17 работ, из них 7 – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки России для публикаций основных результатов исследований, и 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений и методов исследования, 3 глав с результатами собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Общий объем диссертации – 157 страниц компьютерного текста. Указатель литературы содержит 184 источника (48 отечественных и 136 зарубежных авторов). Диссертация иллюстрирована 32 таблицами и 46 рисунками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика клинических наблюдений. На базе урологического отделения Отделенческой клинической больницы ст. Барнаул ОАО «РЖД» за период 2011 – 2017 г. проведено комплексное обследование и лечение 119 пациентов с РПЖ методом HIFU на аппарате Ablatherm (EDAP TMS S.A., Франция) с предшествующей трансуретральной резекцией ПЖ (ТУРП). Показанием для проведения HIFU был морфологически верифицированный РПЖ (стадия T2a-cN0M0) у пациентов, имеющих соматические противопоказания для радикальной простатэктомии или отказавшихся от ее выполнения. Всем пациентам до проведения HIFU-терапии с целью исключения метастазов проводилась магнитно-резонансная томография органов малого таза, радионуклидное сканирование костей скелета. Показания для проведения HIFU основаны на рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2014 г. (Mottet N. et al., 2015). Все исследования проведены с разрешения Комитета по биомедицинской этике ФИЦ ФТМ; обследуемые женщины подписали информированное добровольное согласие на медицинское вмешательство.

Период мониторинга результатов лечения составил от 3 мес до 3 лет. Клинико-лабораторные и функциональные показатели оценивали у всех пациентов до проведения HIFU-терапии, затем каждые 3 мес на протяжении года после операции, в дальнейшем – каждые 6 мес. Кроме этого, на временной шкале мониторинга выделен еще один условный момент – срок, предшествующий контрольной биопсии ($t_{\text{бп}}$). Клинико-функциональные параметры, измеренные в этот период, в дальнейшем сопоставляли с морфологическими данными.

Контрольные мультифокальные биопсии носили плановый характер (12 ± 3 мес) либо выполнялись при подозрении на биохимический рецидив. Показаниями к проведению ТУРП в период мониторинга были снижение объема ПЖ перед повторным сеансом HIFU (3 пациента), а также стриктуры простатического отдела уретры (4 случая). В одном случае, не вошедшем в основной материал исследования, ТУРП выполнена через 3 мес после HIFU – это наблюдение использовано для оценки ранних морфогенетических реакций.

По результатам патоморфологического анализа контрольного материала все пациенты были разделены на две группы. К *1-й группе* отнесен 91 пациент в возрасте от 49 до 82 лет (средний возраст $65,8 \pm 8,46$ лет), у которых за период мониторинга не выявлено достоверных признаков местного прогрессирования. Стадия T2a диагностирована у 38 пациентов 1-й группы (42%), T2b – у 36 (39%), T2c – у 17 (19%). Критериям низкого, среднего и высокого риска прогрессирования (D'Amico et al., 1998) соответствовало 21, 58 и 12 пациентов, соответственно.

Во *2-ю группу* вошли 28 пациентов в возрасте от 52 до 82 лет ($67,6 \pm 7,94$ лет) с рецидивом (резидуальным ростом) РПЖ. В 21% случаев (6 наблюдений) рецидив диагностирован через 6 – 9 мес, в 61% (17 наблюдений) – через 12 – 18 мес, в 18% (5 случаев) – через 24 – 36 мес после сеанса HIFU. В 1 случае на фоне локального рецидива диагностированы метастазы в костную ткань. Стадия T2a диагностирована у 7 (25%), T2b – у 12 (43%) и T2c – у 9 пациентов (32%). Критериям низкого, среднего и высокого риска прогрессирования соответствовало 3, 15 и 10 пациентов, соответственно.

В *контрольную группу* вошли 39 человек в возрасте от 53 до 68 лет ($62,4 \pm 4,81$ лет) без признаков патологии со стороны ПЖ. Помимо общего клинико-лабораторного и инструментального обследования в данной группе проводили ТРУЗИ в режиме ЦДК и ЛДФ в точке проекции ПЖ с целью определения нормальных показателей микрогемодинамики.

В 27 (30%) наблюдениях 1-й и 18 (64%) случаях 2-й группы у пациентов высокого и среднего риска ультразвуковая абляция ПЖ проведена в сочетании с андрогенной депривацией в режиме монотерапии или максимальной андрогенной блокады (МАБ). При монотерапии использовали флутамид (250 мг x 3 раза в день) в течение 1-3 мес перед HIFU (10 наблюдений 1-й, 10 случаев 2-й группы). В режиме МАБ в дополнение к флутамиду применяли гозерелин (Золадекс) в дозировке 3,6 мг каждые 28 дней или 10,8 мг каждые 3 мес на протяжении 3-6 месяцев (17 наблюдений 1-й и 8 случаев 2-й группы).

Методы клинико-лабораторного и инструментального исследования. Диагностику РПЖ и его рецидивов осуществляли при помощи комплексного обследования, включавшего анализ крови на ПСА, пальцевое ректальное исследование, трансабдоминальное и трансректальное ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию органов малого таза с контрастированием, урофлоуметрию, сцинтиграфию скелета, при необходимости компьютерную томографию.

Определение уровня ПСА. Измерение уровня общего ПСА в сыворотке крови проводили с помощью системы ARCHITECTi. Признаками биохимического рецидива считали показатели уровня ПСА крови выше 0,5 нг/мл в первые 3 мес после лечения, а также прирост ПСА свыше 2 нг/мл относительно надира (Фомкин Р.Н., Шатылко Т.В., 2016; Аляев Ю.Г. и др., 2018).

Трансректальное ультразвуковое исследование (ТРУЗИ) проводили на аппарате Acuson «S 2000» (Siemens, Германия). Состояние гемодинамики ПЖ изучали с помощью ультразвуковой доплерографии в режиме ЦДК. Определяли количественные показатели: пиковую линейную (PV, см/с) и объемную скорость кровотока (VF, мл/мин) – количество крови, проходящее через поперечное сечение сосуда за 1 минуту. Вычисляли плотность сосудистого сплетения (сосуд/см²) на периферии опухолевого узла (ПСС).

Лазерная доплеровская флоуметрия. Для косвенной неинвазивной оценки микроциркуляции в ткани ПЖ применяли метод ЛДФ в биологически активной точке проекции простаты (T1), находящейся на одинаковом расстоянии между анальным отверстием и корнем мошонки по средней линии (Васечкин В.И., 1991).

Использовали аппарат «ЛАКК-02» (НПП «ЛАЗМА», Россия). Зонд-датчик устанавливали перпендикулярно кожи промежности, время записи составляло 2 минуты. Обработку кривых с использованием программного обеспечения производили после каждого исследования. Определяли показатель микроциркуляции (ПМ), который характеризует поток эритроцитов в единицу времени через единицу объема ткани (в перфузионных единицах, пф. ед.), среднее квадратическое отклонение (СКО, пф. ед.), отражающее временную изменчивость микроциркуляции, а также коэффициент вариации ($KV = СКО / ПМ \times 100\%$), характеризующий вазомоторную активность микрососудов (Козлов В.И., 2000; Неймарк А.И. и др., 2011).

Методы патоморфологического исследования. Патоморфологическое исследование проведено на материале 351 первичных и 330 послеоперационных образцов, полученных при мультифокальной биопсии и ТУРП у 31 пациента (16 пациентов 1-й и 15 пациентов 2-й группы в возрасте от 52 до 82 лет, средний возраст $68,1 \pm 7,7$ лет), отобранных случайным методом из общего массива наблюдений. Распределение пациентов по возрасту, клинико-лабораторным показателям, стадиям заболевания, а также режимам ГТ в исследуемых группах и соответствующих подгруппах общего массива наблюдений достоверно не отличалось.

Углубленному морфологическому, иммуногистохимическому и морфометрическому анализу подвергнуты 236 первичных образцов (123 – 1-й и 113 – 2-й группы) и 240 контрольных образцов (121 – 1-й и 119 – 2-й группы). Анализ особенностей лечебного патоморфоза и морфометрических показателей микроциркуляторного русла при сочетанном применении HIFU и ГТ проведен на материале 253 первичных и контрольных образцов 19 пациентов (10 наблюдений 1-й группы и 9 – 2-й группы), получавших ГТ в режиме монотерапии или МАБ (7 и 12 наблюдений, соответственно).

Биоптаты и образцы, полученные при ТУРП, фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, обрабатывали по общепринятой методике и заключали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином в комбинации с реакцией Перлса, по ван Гизону с докраской эластических волокон резорцин-фуксином Вейгерта, ставили ШИК-реакцию. Парафиновые срезы анализировали в универсальном исследовательском микроскопе Leica DM 4000B, для получения микрофотографий использовали цифровую камеру Leica DFC320 и компьютерную программу Leica QWin V3.

Для оценки взаимосвязи между индексом Глисона и вероятностью местного рецидива все наблюдения были разделены на три группы риска на основании современных данных по прогнозу 5-летней выживаемости при использовании традиционных методов лечения РПЖ (Epstein J.I. et al., 2016): 1) $\leq 3+4$ балла (20 случаев); 2) $4+3$ балла (7 случаев); 3) $8-9$ баллов (4 случая), был также выбран порог отсечения ($\leq 3+4 / \geq 4+3$).

При анализе первичных и контрольных биоптатов на фоне комбинированного лечения индекс Глисона учитывали при отсутствии или минимальном воздействии неoadьювантной ГТ на общую структуру опухоли (Petraki C.D., Sfikas C.P., 2007) – патоморфозе 0-1 степени по Г.А.Лавниковой (1976). Заключение о понижении степени дифференцировки рецидивной опухоли делали при регистрации компонентов более высокой градации, появление которых нельзя напрямую связать с ятрогенным эффектом ГТ (в частности, криброзных комплексов). Оценка индуцированного ГТ патоморфоза после сочетанной терапии носила условный характер и опиралась на качественные критерии, поскольку достоверное разграничение эффектов HIFU и ГТ на объем опухоли не представляется возможным.

Иммуногистохимическое исследование имело целью диагностику сложных случаев, выделение микрососудистого русла для морфометрического исследования, а также оценку злокачественного потенциала опухоли. Использованы моноклональные антитела (разведение 1:100) к высокомолекулярному цитокератину (клон 34 β E12, Monosan), α -метилацил-CoA рацемазе – AMACR (p504s, клон 13H4, Monosan), маркеру эндотелиальных клеток CD34 (клон QVEnd/10, Spring Bioscience), белку-онкосупрессору p53 (клон DO7, Monosan).

Интенсивность экспрессии p53 оценивали визуально (0, 1⁺, 2⁺, 3⁺), затем подсчитывали долю меченых ядер. Окончательный результат определяли по следующим критериям: отрицательная реакция – отсутствие окрашивания или экспрессия p53 менее чем в 10% опухолевых клеток; слабоположительная реакция – 1⁺-экспрессия в $\geq 10\%$ или 2⁺-экспрессия в 10 – 50%; выраженная реакция – 2⁺-экспрессия в $>50\%$ или 3⁺-экспрессия в $\geq 10\%$ клеток (Kluth M. et al., 2014; Guedes L.V. et al., 2017).

Морфометрический анализ проводили при помощи компьютерной программы Leica QWin V3. Измеряли объемную плотность желез (%) и численную плотность микроциркуляторного русла (ПМЦР, число на мм²) в зонах опухолевой и неопухолевой паренхимы. Подсчет микрососудов проводили в 5 – 7 полях зрения при $\times 200$, численную плотность определяли как среднее 3 максимальных значений. Отдельно расположенные CD34⁺-клетки и

кластеры клеток расценивали как 1 микрососуд.

При косвенной оценке объема опухоли по данным анализа диагностически значимых биоптатов определяли относительную долю положительных (содержащих опухоль) столбиков, а также вычисляли суммарную объемную плотность опухолевых структур (%) во всех биопсийных столбиках. При анализе ассоциации данных показателей с рецидивом заболевания проведена их дихотомизация и подбор пороговых уровней (точек отсечения), обеспечивавших наибольшую силу и достоверность полученной связи ($\geq 40\%$ для относительной доли позитивных столбиков и $\geq 10\%$ для показателя объемной плотности). Вычисляли показатель относительного изменения объема неопухолевых желез в парных биоптатах (S_{dif}) по формуле: $S_{\text{dif}} = (S_{\text{дж1}} - S_{\text{дж0}}) / S_{\text{дж0}}$, где $S_{\text{дж0}}$ и $S_{\text{дж1}}$ – объемная плотность неопухолевой паренхимы в биоптатах одной и той же локализации до и после сеанса HIFU, соответственно.

HIFU-терапия локализованного РПЖ проводилась на аппарате «Ablatherm» (EDAP TMS S.A., Франция) под спинальной анестезией. В случаях первичного лечения РПЖ длительность импульсов и пауз между ними составляла 5 секунд импульс – 5 секунд интервал. Вся процедура занимала в среднем около 2 – 3 ч.

Методы статистического анализа. Статистический анализ результатов проводили с помощью программы STATISTICA версии 12.0 компании StatSoft, Inc (США), графическое представление данных – при помощи программ STATISTICA и Microsoft Excel 2016. Проверку гипотезы о нормальности распределения и равенстве выборочных дисперсий осуществляли с использованием критериев Шапиро-Уилка и Левена.

Для относительных величин значения представлены в виде процентного соотношения, для каждой из непрерывных величин в зависимости от типа распределения – в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), либо медианы (Me) и межквартильного интервала ($IR 25\% - 75\%$).

Для анализа таблиц сопряженности применяли точный критерий Фишера или критерий χ^2 Пирсона. С целью сравнения двух независимых групп по количественному признаку использовали t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Для сравнения связанных выборок использовали парный t-критерий Стьюдента или непараметрический T-критерий Вилкоксона. После подбора точек отсечения определяли чувствительность (Se), специфичность (Sp), позитивную (PPV) и негативную прогностическую ценность (NPV), а также точность (Ac) полученных бинарных показателей в диагностике (прогнозе) местного рецидива РПЖ.

Рассчитывали относительный риск ($RR = PPV/1-NPV$) или отношение шансов (OR) и границы 95% доверительного интервала (95% CI). Коррелятивные взаимоотношения оценивали с помощью критериев Пирсона и Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональный анализ аденокарциномы предстательной железы на фоне HIFU-терапии. При анализе *уровня общего ПСА* на предоперационном этапе у пациентов 2-й группы выявлена более высокая средняя концентрация (рис. 1) в сравнении с показателем 1-й группы ($p = 0,002$), что коррелировало с относительно большей долей случаев высокого риска среди наблюдений с рецидивом.

Через 3 мес после сеанса HIFU в обеих группах зафиксировано резкое снижение уровня ПСА ($< 0,5$ нг/мл), которое сменялось его ростом в последующие периоды (см. рис. 1). При этом у пациентов 1-й группы такое повышение начиналось спустя 12 мес и носило постепенный характер, достигая максимума на 3-й год мониторинга ($1,35 \pm 0,67$ нг/мл). В наблюдениях 2-й группы тенденция к повышению ПСА наблюдалась уже через 6 мес, а сам рост отличался неравномерностью и значительным разбросом индивидуальных значений.

В сроки 3 – 18 мес средняя концентрация ПСА у пациентов с рецидивом достоверно превышала соответствующие уровни 1-й группы, при этом ее максимальное значение

($1,66 \pm 1,58$ нг/мл) и наибольшая статистическая значимость различий между группами ($p < 0,001$) зафиксированы через 12 мес после HIFU-терапии. Основной вклад в рост средних значений в этот период вносили повышенные уровни ПСА, ассоциированные с формированием рецидивов РПЖ, при этом средняя концентрация ПСА в момент выявления рецидива ($3,35 \pm 1,43$ нг/мл) значительно превосходила показатели послеоперационного мониторинга обеих групп (см. рис. 1).

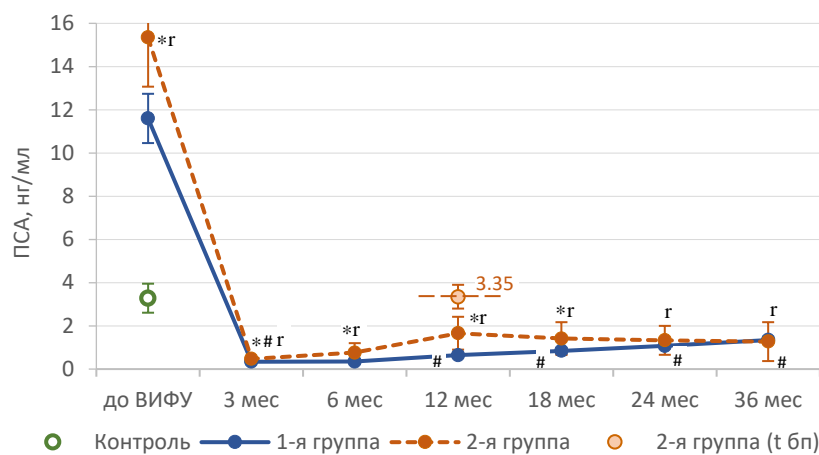


Рис. 1. Концентрация ПСА в сыворотке крови у пациентов 1-й и 2-й группы на фоне лечения РПЖ методом HIFU. Здесь и в других рисунках: $t_{бп}$ – среднее значение в момент регистрации рецидива. * – $p < 0,05$ при сравнении между группами; # – $p < 0,05$ по сравнению с показателем предыдущего периода наблюдения; r – $p < 0,05$ по сравнению с показателем $t_{бп}$.

Применение андрогенной депривации в обеих группах ассоциировано с более высокой исходной концентрацией ПСА (поскольку ГТ назначали пациентам с высоким и средним риском рецидива) и, в то же время, с более низкими средними значениями ПСА в сыворотке крови после сеанса HIFU в наблюдениях 1-й группы (на всех сроках за исключением 12 мес) и у пациентов с рецидивом (через 3 мес после воздействия).

Объем ПЖ по данным ТРУЗИ в 1-й и 2-й группах до сеанса HIFU достоверно не различался ($38,51 \pm 11,13$ и $36,14 \pm 10,93$ см³). В послеоперационный период зарегистрировано 4-5-кратное снижение данного показателя, наиболее выраженное через 6 мес после сеанса HIFU-терапии ($6,80 \pm 1,36$ и $8,83 \pm 5,80$ см³ у пациентов 1-й и 2-й групп, соответственно). В дальнейшем отмечено умеренное увеличение объема органа, которое в наблюдениях 1-й группы носило постепенный характер с достижением максимума ($14,28 \pm 1,83$ см³) на 3-й год наблюдения, а в случаях с рецидивом характеризовалось неравномерной динамикой и широким разбросом индивидуальных значений.

Показатели микроциркуляции и гемодинамики. При анализе ЛДФ-грамм до сеанса HIFU у пациентов с РПЖ выявлено существенное снижение основных параметров микрокровотока в точке проекции органа – средние значения ПМ и СКО ($6,27 \pm 0,65$ и $2,25 \pm 0,23$ пф.ед.) были на 40% и 33% ниже показателей контрольной группы ($10,48 \pm 0,53$ и $3,38 \pm 0,16$ пф.ед., $p < 0,001$). Предварительное применение андрогенной депривации в течение 1 – 3 мес перед HIFU ассоциировано с более значительным снижением ПМ и СКО ($6,05 \pm 0,49$ и $2,16 \pm 0,21$ пф.ед.) в сравнении со случаями без ГТ ($6,38 \pm 0,70$ и $2,31 \pm 0,23$ пф.ед., $p \leq 0,01$).

Через 3 мес после сеанса HIFU общим для обеих групп было резкое снижение основных параметров микрокровотока (в 1,4 – 1,7 раза) при сохранении значительной вариабельности индивидуальных значений (рис. 2, а). В дальнейшем динамика показателей в 1-й и 2-й группах существенно отличалась, при этом наиболее манифестные различия были характерны для ПМ, в связи с чем данный показатель был выбран для сравнительного анализа.

У пациентов без рецидива с 6-месячного срока фиксировались минимальные значения ПМ с небольшим постепенным ростом к концу периода мониторинга. У большинства

пациентов 2-й группы основные параметры микроциркуляции после первичного снижения в определенный момент времени значительно возросли; начиная с 6 мес средние значения ПМ достоверно превосходили соответствующие показатели 1-й группы (см. рис. 2, а).

Максимальный рост и наибольшие различия между группами (на 28%, $p < 0,001$) зафиксированы через 12 ± 3 мес после HIFU-терапии, совпадая по времени с регистрацией 46% рецидивов РПЖ, при этом среднее значение ПМ в срок, предшествующий выявлению рецидива ($5,40 \pm 0,92$ пф.ед.), значительно превосходило показатели послеоперационного мониторинга обеих групп ($p < 0,001$) (см. рис. 2, а).

Статистически значимые различия параметров ЛДФ, ассоциированные с сочетанным применением андрогенной депривации, зафиксированы только у пациентов 1-й группы (относительное снижение ПМ на фоне ГТ через 6 мес наблюдения).

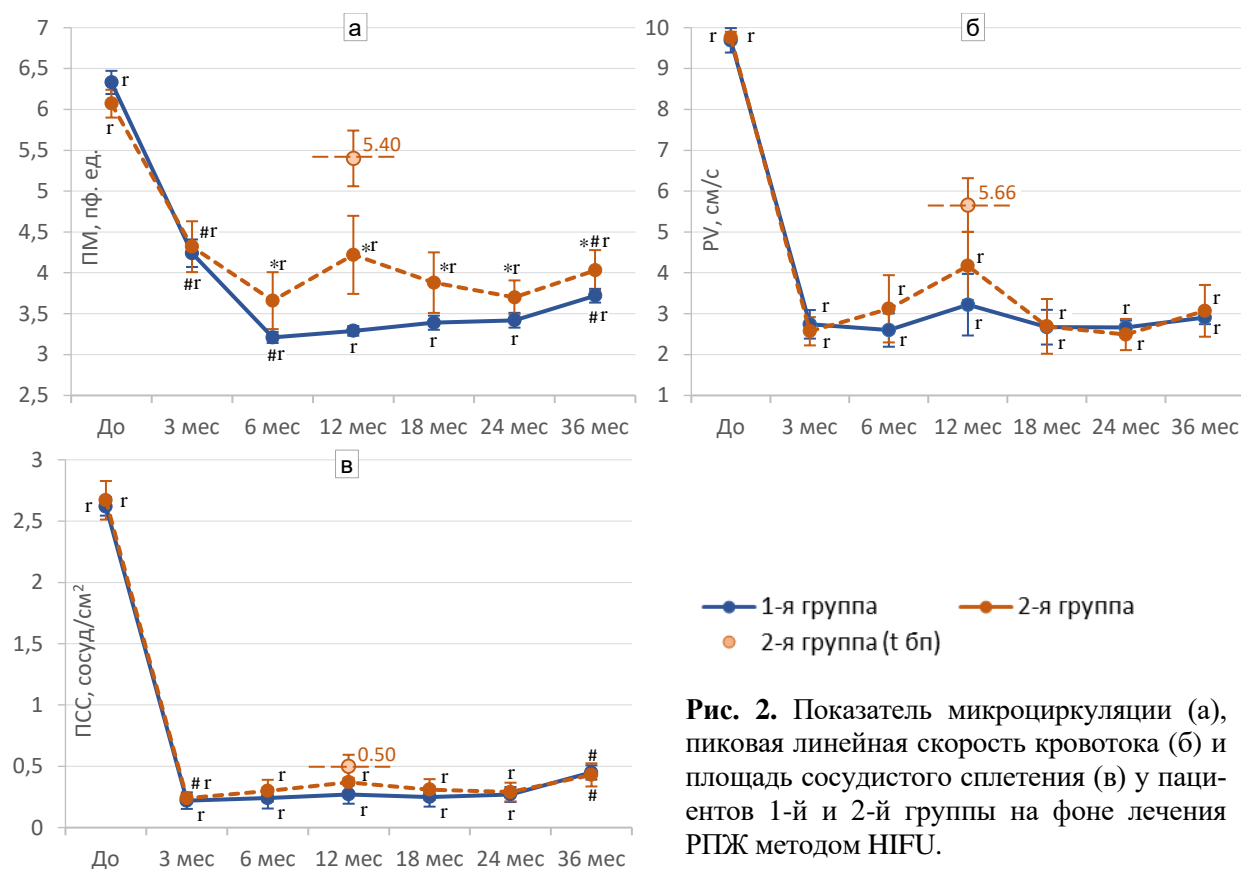


Рис. 2. Показатель микроциркуляции (а), пиковая линейная скорость кровотока (б) и площадь сосудистого сплетения (в) у пациентов 1-й и 2-й группы на фоне лечения РПЖ методом HIFU.

По данным *УЗ-доплерографии до сеанса HIFU* пиковая линейная и объемная скорости кровотока ($9,73 \pm 0,50$ см/с и $8,80 \pm 0,39$ мл/мин) у пациентов с РПЖ были на 15% и 5% ниже, а плотность сосудистого сплетения ($2,65 \pm 0,28$ на см^2) – на 54% выше показателей контрольной группы ($11,48 \pm 1,08$ см/с, $9,25 \pm 0,48$ мл/мин и $1,72 \pm 0,10$ на см^2 ; $p < 0,001$).

Послеоперационная динамика параметров ЦДК имела определенное сходство с изменениями ЛДФ-грамм в точке проекции органа. В обеих группах отмечено резкое снижение всех показателей через 3 мес после сеанса HIFU. В последующие сроки у пациентов без рецидива средние значения PV и PSS оставались на одном уровне с незначительными колебаниями и небольшим ростом в самом конце периода наблюдения (рис. 2, б, в).

В наблюдениях 2-й группы начиная с 6 мес наблюдалась отчетливая тенденция к росту среднего уровня PV, максимально выраженная через 12 мес после HIFU-терапии, когда различия с показателем 1-й группы были наиболее близки к порогу статистической значимости ($p = 0,08$). Среднее значение PV в срок, предшествующий выявлению рецидива ($5,66 \pm 1,46$ см/с), значительно превосходило показатели послеоперационного мониторинга обеих групп ($p < 0,01$) (см. рис. 2, б).

Динамика ПСС имела свои отличия: тенденция к росту среднего значения 2-й группы через 12 мес была менее выражена ($p = 0,15$), в то же время к концу периода наблюдения среднее значение ПСС в обеих группах заметно повышалось (см. рис. 2, в). Достоверные различия между 36-месячными показателями 1-й и 2-й группы ($0,45 \pm 0,13$ и $0,43 \pm 0,21$ сосуд/см²) и средним значением ПСС в момент выявления рецидива ($0,50 \pm 0,21$ сосуд/см²) отсутствовали. Сочетание ультразвуковой абляции и ГТ сопряжено с более низкими показателями ПСС в наблюдениях 1-й группы (во все сроки) и у пациентов с рецидивом (через 3, 6 и 24 мес мониторинга) (рис. 3, а, б).

Патоморфологическая и иммуногистохимическая характеристика аденокарциномы предстательной железы в дооперационном материале. При косвенной оценке объема опухоли в материале мультифокальной биопсии ПЖ медианное значение относительной доли позитивных биопсийных столбиков у пациентов с рецидивом составило 66,7% и достоверно превышало соответствующее значение 1-й группы (20,0%; $p = 0,002$).

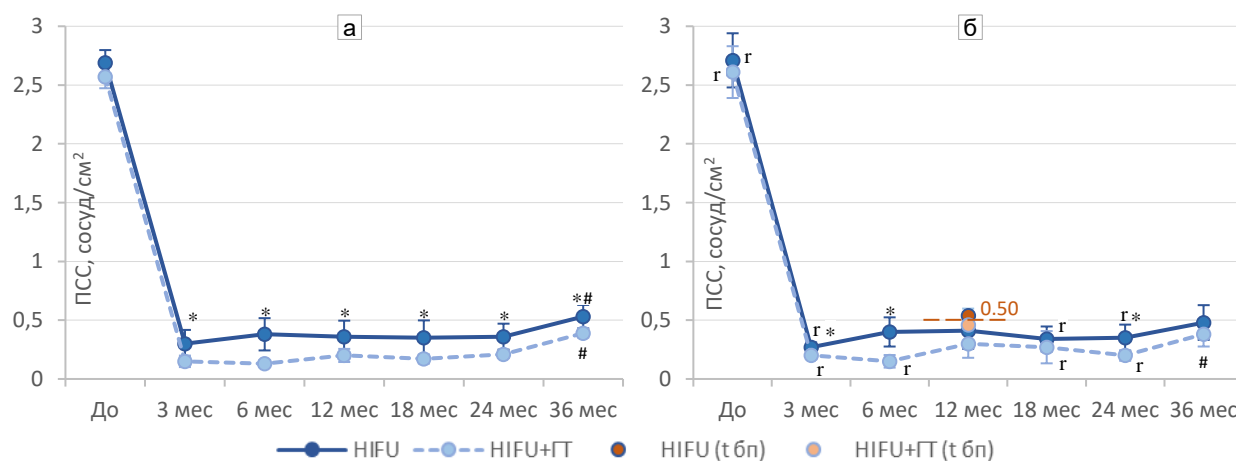


Рис. 3. Показатели плотности сосудистого сплетения (ПСС) у пациентов 1-й (а) и 2-й группы (б) на фоне лечения РПЖ методом HIFU в режиме монотерапии и в сочетании с ГТ. * – $p < 0,05$ по сравнению с показателем HIFU+ГТ.

При анализе распределения пациентов обнаружено, что у большинства (81%) пациентов 1-й группы доля положительных образцов в дооперационном материале не превышала 40% (≤ 4 столбиков при 12-точечной биопсии), в то время как наличие рецидива в 80% случаев было ассоциировано с более высокими значениями данного показателя.

Медианное значение суммарной объемной плотности опухолевых структур во всех биопсийных столбиках (20,4%) значительно превосходило соответствующее значение 1-й группы (3,5%; $p = 0,001$), в 75% наблюдений которой этот показатель был ниже порога отсека (10%). Местное прогрессирование в большинстве случаев (87%) было ассоциировано с более высокими значениями объемной плотности опухолевых структур, причем в 1/3 наблюдений 2-й группы объем опухоли превышал 30%.

Характеристика опухолевых и неопухолевых структур. У большинства пациентов 1-й группы (87,5%) в первичном материале выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома ($\leq 3+4$ балла по шкале Глисона), наблюдения с общей суммой 7 (4+3) баллов составили лишь 12,5%. Во 2-й группе доля менее дифференцированных форм (4+3, 8 и 9) была значительно выше – 60% в сумме ($p < 0,01$). При анализе гистологических характеристик основного компонента опухоли в образцах 1-й группы доминировали мелкоацинарные структуры (83,3% РПЖ-позитивных образцов), во многих наблюдениях характеризовавшиеся гетерогенностью архитектурных и цитологических параметров. В оставшихся случаях на первый план выходили плохо сформированные железы 4-й градации.

Во 2-й группе доля мелкоацинарных структур как основного компонента снижалась (37,7%), более чем в половине биоптатов (62,3%) на первый план выходили плохо сформированные и сливающиеся железы, а также криброзные комплексы. Последние отмечены у 5 пациентов: в 16,9% биоптатов в качестве ведущего компонента и еще в 6,5% – в

качестве вторичного, при этом в материале 1-й группы они полностью отсутствовали ($p < 0,001$). Таким образом, в наших наблюдениях даже небольшое содержание криброзных элементов было в 100% случаев ассоциировано с развитием местного рецидива после HIFU-терапии.

Среди других гистологических маркеров неблагоприятного прогноза, встречавшихся в первичном материале в единичных случаях, но всегда сопровождавшихся рецидивированием РПЖ после лечения, необходимо упомянуть внутрипротоковую карциному простаты, диагностированную в 5% образцов, а также перинеуральную инвазию (6,5%). У двух пациентов 2-й группы в 8 биоптатах (10,4%) отмечены элементы пенистоклеточной аденокарциномы, которая относится к редким формам РПЖ с промежуточным или высокоагрессивным течением.

Анализ биоптатов и материала ТУРП показал, что основными фоновыми изменениями *неопухолевой паренхимы ПЖ* были доброкачественная гиперплазия (ДГПЖ) различной степени выраженности, а также очаговые атрофические и атрофически-пролиферативные изменения (84% наблюдений), преобладавшие в периферической зоне простаты и во многих случаях ассоциированные с признаками хронического воспаления.

Экспрессия белка-онкосупрессора p53. При иммуногистохимической оценке экспрессии белка p53 отмечено практически полное отсутствие специфического окрашивания в неопухолевых железах нормального строения и узлах ДГПЖ. Очаговые скопления слабопозитивных ядер преимущественно базальной локализации (1^+ -экспрессия в 10 – 30% ядер) нередко встречались в участках пролиферативной воспалительной атрофии, а также в очагах ПИН вблизи опухоли. В отдельно расположенных очагах ПИН реакция была менее выражена, но также превосходила фоновый уровень.

Экспрессия p53 в структурах РПЖ отличалась гетерогенностью. В 18 наблюдениях (58% всех случаев) экспрессия отсутствовала или наблюдалась в единичных ядрах опухолевых клеток (менее 1%). В 7 наблюдениях (23%) отмечено слабое по интенсивности окрашивание немногочисленных (до 10%) ядер, что рассматривалось как негативная реакция. В 6 наблюдениях (19% всех случаев) в дооперационных образцах зафиксирована повышенная экспрессия p53 – умеренное или выраженное по интенсивности окрашивание 22 – 73% ядер опухолевых клеток. У всех пациентов с аномальной реакцией через 10 – 21 мес после сеанса HIFU-терапии диагностирован рецидив РПЖ (40% наблюдений 2-й группы).

Во многих первичных биоптатах с повышенной экспрессией p53 имели место и другие гистологические признаки, которые указывали на низкую степень дифференцировки опухоли и неблагоприятный прогноз. Тем не менее, тот факт, что в отдельных наблюдениях с рецидивом гиперэкспрессия наблюдалась в клетках умеренно дифференцированной аденокарциномы, указывает на то, что в ряде случаев данный маркер может иметь существенное независимое значение для прогноза и выбора тактики лечения.

Лечебный патоморфоз аденокарциномы предстательной железы в условиях применения HIFU-терапии. У пациентов 1-й группы опухолевые структуры выявлены в 27,0% первичных биоптатов. У пациентов 2-й группы – в 60,7% первичных и в 24,3% контрольных образцов. При парном анализе диагностически значимых первичных и контрольных биоптатов соответствующей локализации отмечено уменьшение числа позитивных столбиков на 61,0%. У 10 (67%) пациентов 2-й группы суммарная оценка рецидивной опухоли по шкале Глисона совпадала с предоперационным показателем, либо наблюдалось ее ложное повышение, ассоциированное с характерной для ГТ дисконкомплексацией опухолевых структур. В 3 (20%) наблюдениях возрастание градации Глисона было обусловлено выявлением в контрольных образцах криброзных комплексов, которые отсутствовали в первичных биоптатах. Помимо фактора случайности при заборе материала, такие изменения можно объяснить селекцией в ходе лечения элементов опухоли (гистологических паттернов), более устойчивых к терапевтическому воздействию (O'Brien C. et al., 2010).

Анализ послеоперационного материала, полученного в разные сроки после сеанса HIFU позволяет условно реконструировать динамику изменений, ассоциированных с ультразвуковой абляцией ПЖ.

Через 3 месяца после сеанса HIFU очаги коагуляционного некроза замещаются грануляционной и фиброзной тканью. Процессы носят мозаичный характер – наблюдается выраженная лимфоплазмоцитарная инфильтрация с примесью полиморфноядерных лейкоцитов, а также макрофагальная реакция с гигантскими клетками инородных тел вокруг остаточных элементов опухоли, подвергающихся деструкции; в очагах грануляционной ткани по периферии зоны некроза идет активное новообразование микрососудов, отмечается большое количество незрелых фибробластов с признаками синтетической активности.

Через 6 мес основу биоптатов составляет фиброваскулярная ткань с небольшим количеством желез преимущественно атрофического типа, в ряде случаев с выраженной базальноклеточной гиперплазией, очагами или крупными полями некротизированных бесструктурных масс, умеренной диффузной и выраженной очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией, атрофией и редукцией элементов гладкомышечного каркаса. На фоне значительного уменьшения объема неопухолевой паренхимы в отдельных образцах 1-й группы встречались небольшие участки мелкоацинарной пролиферации, по фенотипу напоминавшие опухолевые комплексы в предоперационных биоптатах.

Через 12–18 мес в образцах пациентов 1-й группы преобладала рыхлая фиброзная ткань с мелкими запустевшими сосудами, умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией. Неопухолевая паренхима отсутствовала или была представлена небольшим количеством атрофичных ацинусов, желез с гиперплазией базальных клеток или признаками переходно-клеточной метаплазии. Непрямыми свидетельствами деструкции неопухолевых желез под действием ВИФУ были амилоидные тельца в пространствах, лишенных эпителиальной выстилки, окруженные фиброзной, иногда гиалинизированной стромой.

У пациентов 2-й группы в стромальном компоненте, как правило, также доминировали фиброзные изменения, однако фиброз в большинстве наблюдений носил зональный характер, захватывая лишь фрагмент биоптата, в оставшейся части которого на фоне относительно сохраненной стромы располагались скопления опухолевых или неопухолевых желез. Лимфогистиоцитарная инфильтрация в этих зонах выражена значительно слабее, чем в предыдущий срок, а повышенная клеточная плотность обусловлена главным образом веретеновидными фибробластоподобными клетками.

Через 18–36 мес после HIFU доступные для анализа наблюдения включали поздние рецидивы (биоптаты и образцы ТУРП), а также материал контрольных биопсий после повторных сеансов HIFU. В первом случае существенных отличий от предыдущего срока не обнаружено – преобладал распространенный фиброз с редукцией гладкомышечных структур, выраженные атрофические изменения желез, в ряде случаев с образованием фиброгиалиновых муфт вокруг единичных ацинусов. В то же время, на этом фоне в отдельных биоптатах и, особенно, фрагментах ТУРП отмечались признаки железисто-стромальной гиперплазии. Это позволяет предположить, что наряду с разрастанием фиброзной ткани в основе умеренного увеличения объема ПЖ, а также параметров ЛДФ и ЦДК на поздних сроках наблюдения могут лежать гиперпластические изменения элементов сохранившейся паренхимы ПЖ.

Множественные очаги гиперплазии базальных клеток, переходно-клеточной и плоскоклеточной метаплазии, распространенные дистрофические изменения эпителия более характерны для пациентов, получавших неоадьювантную ГТ, а также для пациентов после повторного сеанса HIFU. В 2 из 4 таких случаев в контрольных биоптатах отмечена полная регрессия опухоли и значительное уменьшение объема неопухолевой паренхимы.

Степень снижения объема неопухолевых желез по данным сравнительного морфометрического исследования первичных и контрольных биопсий может быть одним из критериев эффективности HIFU. Медианное значение показателя относительного изменения объема неопухолевой паренхимы (S_{dif}) в контрольных биоптатах той же локализации после сеанса HIFU в образцах пациентов 1-й группы составило -99,0% (-99,6%; -72,2%), а у пациентов с рецидивом – -2% (-97,7%; +38,9%) ($p < 0,001$). По данным сравнительного анализа парных биоптатов, в 70 из 92 (76,1%) образцов 1-й группы объем неопухолевой паренхимы снижался на 70–100%, еще в 13 (14,1%) – на 20–70%. В то же время в половине РПЖ-нега-

тивных биоптатов 2-й группы степень снижения объема неопухолевых желез не превышала 20%.

Особенности лечебного патоморфоза при сочетанном применении HIFU и ГТ. В большинстве предоперационных образцов ТУРП пациентов, получавших ГТ на предварительном этапе, опухолевые комплексы имели признаки патоморфоза 1-й или 2-й степени – умеренные или выраженные, очаговые или распространенные дистрофически-атрофические изменения клеток опухоли с просветлением и вакуолизацией цитоплазмы, дисконсплексацией опухолевых структур, десмопластической реакцией, атрофией гладкомышечных клеток, моноклеарной инфильтрацией. Степень выраженности этих признаков была достоверно ассоциирована с режимом андрогенной депривации, на что указывала высокая частота умеренного/выраженного патоморфоза в наблюдениях с МАБ на предоперационном этапе, где он отмечен в 25 (58%) первичных образцах (при монотерапии – отсутствовал), а также положительная корреляционная взаимосвязь между степенью выраженности патоморфоза и режимом ГТ ($r = 0,69$, $p < 0,001$).

При анализе контрольных образцов пациентов 2-й группы изменения, индуцированные HIFU и ГТ, накладывались друг на друга. С учетом того, что по данным некоторых авторов HIFU-терапия сама по себе не оказывает существенного влияния на цито-гистологические характеристики сохранившейся опухолевой паренхимы (Ryan P. et al., 2012), характерную картину диффузных дистрофически-атрофических изменений и дисконсплексации опухолевых структур при сохранении остаточной архитектуры опухолевого очага можно в большей степени приписывать эффекту андрогенной депривации. Однако в отношении степени уменьшения объемной плотности опухолевой ткани, а также выраженности фиброзной реакции разграничение эффектов HIFU и ГТ не представляется возможным.

Иммуногистохимическая и морфометрическая оценка микроциркуляторного русла при раке предстательной железы в условиях применения HIFU-терапии. По данным иммуногистохимического исследования РПЖ с использованием маркера эндотелиальных клеток CD34, микроциркуляторное русло опухоли было чрезвычайно гетерогенным. Помимо обычных капилляров в его состав входили расширенные и мальформированные микрососуды с атипией эндотелиальной выстилки, а также крупные синусоидоподобные структуры, которые, как правило, встречались в зонах выраженной активации стромы на периферии опухолевого очага.

Плотность микрососудистого русла в очагах умеренно дифференцированной аденокарциномы, диагностированной у 87,5% пациентов 1-й группы, в ряде случаев была заметно выше, чем в очагах РПЖ более высокой градации, составлявших в сумме 60% наблюдений 2-й группы. По данным морфометрического исследования *предоперационного материала*, среднее значение ПМЦР в зоне опухоли в образцах 1-й группы ($127,8 \pm 41,1$ на мм^2) было на 41% выше аналогичного показателя у пациентов с рецидивом ($p < 0,001$) и в 1,75 раза превышало ПМЦР в области неопухолевых желез (рис. 4). В наблюдениях 2-й группы различия между показателями опухолевой и неопухолевой паренхимы выявлены лишь на уровне тенденции ($p = 0,07$). Плотность микрососудов первичной опухоли не коррелировала с суммарной оценкой по шкале Глисона и была отрицательно ассоциирована с наличием рецидива РПЖ после лечения ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

Зафиксировано относительное снижение средних значений ПМЦР первичной опухоли у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне предварительной андрогенной депривации – на 33% и 23%, соответственно ($p < 0,001$), в сравнении с соответствующими показателями в отсутствие ГТ (см. рис. 4, а, б).

В зонах неопухолевой паренхимы морфометрические показатели микроциркуляторного русла в образцах 1-й и 2-й групп до HIFU достоверно не различались, однако при анализе всех случаев зафиксированы умеренное снижение ПМЦР в области неопухолевых желез на фоне ГТ ($71,3 \pm 16,5$ против $83,1 \pm 12,5$ на мм^2 , $p = 0,03$), а также умеренная отрицательная корреляция данного показателя с наличием ГТ ($r = -0,39$; $p = 0,01$).

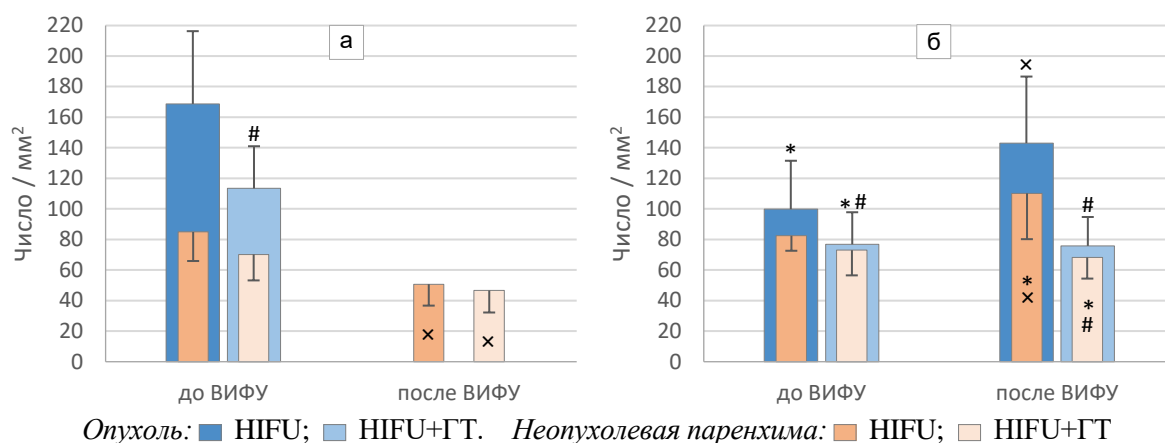


Рис. 4. Динамика численной плотности микрососудов в зонах опухолевой и неопухолевой паренхимы ПЖ в образцах 1-й (а) и 2-й групп (б) на фоне HIFU в режиме монотерапии и в сочетании с ГТ. * – $p < 0,01$ по сравнению с аналогичным показателем 1-й группы; # – $p < 0,05$ по сравнению с показателем без ГТ; × – $p < 0,05$ по сравнению с показателем до лечения.

После HIFU-терапии в контрольных образцах пациентов 1-й группы на фоне распространенных фиброзных изменений плотность микрососудов в области сохранившихся неопухолевых желез заметно снижалась, составляя в среднем $48,0 \pm 14,1$ на мм^2 , причем степень ее снижения при монотерапии HIFU (34%) и при ее сочетании с ГТ (40%) была почти одинаковой (см. рис. 4, а). Нужно отметить, что оценка данного показателя в наблюдениях без рецидива нередко затруднена в силу малого количества желез – во многих контрольных образцах всю или почти всю площадь биоптата занимала фиброзная ткань с немногочисленными запустевшими сосудами.

У пациентов с рецидивом после монотерапии HIFU плотность микрососудов в зонах опухолевых и неопухолевых желез составляла, в среднем, $143,0 \pm 43,6$ и $110,2 \pm 30,0$ на мм^2 , достоверно превышая исходные параметры. В наблюдениях с сочетанной андрогенной депривацией ПМЦР варьировала на фоне распространенных дистрофически-атрофических изменений паренхиматозного компартмента, при этом ее средние значения сохранялись на дооперационном уровне и были достоверно ниже соответствующих показателей после изолированного воздействия HIFU (см. рис. 4, б). Зафиксирована отрицательная корреляция между применением ГТ и ПМЦР опухолевой и неопухолевой паренхимы в контрольном материале у пациентов с рецидивом ($r = -0,81$ и $-0,59$, $p = 0,003$ и $0,02$, соответственно).

Ассоциации клиничко-функциональных и морфологических показателей с прогрессированием РПЖ после HIFU-терапии. Как показал ретроспективный анализ результатов мониторинга, повышение послеоперационных уровней ПСА, параметров УЗ-доплерографии и показателей ЛДФ-грамм в точке проекции ПЖ в период 6 – 36 мес после ультразвукового воздействия сопряжено с существенным увеличением вероятности выявления рецидива РПЖ при морфологическом исследовании (табл. 1).

Среди параметров ЛДФ наибольшей информативностью обладал *показатель микроциркуляции* – повышение ПМ свыше 5,0 пф. ед. было самым специфичным признаком рецидива РПЖ (92,3%), превосходя по этому показателю критерии, ассоциированные с ростом уровня ПСА. Превышение порога 5,0 пф.ед. в 17 из 24 наблюдений предшествовало морфологической верификации рецидива (70,8% PPV), в то время как более низкие значения в 84 из 95 случаев были ассоциированы с отсутствием местного прогрессирования (88,4% NPV). Таким образом, положительный результат сопровождался 6,1-кратным повышением вероятности выявления рецидива ($RR = 6,1$). Кроме того, данный тест отличался наиболее высокой точностью – 84,9% (см. табл. 1).

Параметры УЗ-доплерографии характеризовались несколько меньшей значимостью в диагностике рецидива опухоли. Пиковая линейная скорость кровотока с точкой отсечения 5,0 см/с отличалась достаточной чувствительностью (71%) при относительно невысокой

специфичности (68%). Прогностическая ценность теста была существенно выше при отрицательном результате (89%) по сравнению с положительным (41%), что сочеталось с умеренно высоким значением показателя относительного риска (RR = 3,6). Площадь сосудистого сплетения по данным ЦДК сохраняла прогностическую значимость только в период от 6 до 24 мес после сеанса HIFU, когда, по данным ретроспективного анализа, увеличение плотности сосудистого рисунка ($\geq 0,5$ сосуд/см²) было сопряжено с повышением частоты выявления рецидива в 2,7 раза – с 15% до 41% случаев (см. табл. 1).

Таблица 1. Информативная значимость клинико-функциональных показателей в диагностике рецидива РПЖ после сеанса HIFU-терапии

Показатель	Уровень	n	Группа		PPV, %	RR (95% CI)	Se, %	Sp, %	Ac, %
			1-я (n=91)	2-я (n=28)	NPV, %				
ПСА, нг/мл	$\geq 2,0$	46	24	22	47,8	5,48 (2,55–13,26)	78,6	73,6	74,8
	$< 2,0$	73	67	6	91,8				
ПМ, пф.ед.	$\geq 5,0$	24	7	17	70,8	6,10 (3,32–11,28)	60,7	92,3	84,9
	$< 5,0$	95	84	11	88,4				
PV, см/с	$\geq 5,0$	49	29	20	40,8	3,58 (1,71–7,44)	71,4	68,1	68,9
	$< 5,0$	70	62	8	88,6				
ПСС*, сосуд/см ²	$\geq 0,5$	39	23	16	41,0	2,73 (1,44–5,20)	57,1	74,7	70,6
	$< 0,5$	80	68	12	85,0				

Примечание: PPV – позитивная прогностическая ценность, NPV – негативная прогностическая ценность, RR – относительный риск, CI – доверительный интервал, Se – чувствительность, Sp – специфичность, Ac – точность. * – в сроки от 6 до 24 мес после HIFU-терапии.

При анализе параметров *первичных биопсий* развитие рецидива было ассоциировано с высокими показателями объема опухоли (табл. 2) – долей позитивных столбиков $\geq 40\%$ и объемной плотностью опухолевых структур $\geq 10\%$, а также с выявлением менее дифференцированных форм с суммой Глисона $\geq 4+3$, наличием кривозных структур и гиперэкспрессией p53 в клетках опухоли. При анализе РПЖ-негативных *контрольных образцов* прогрессирование опухоли было сопряжено с незначительным снижением объема неопухолевой паренхимы ($\leq 20\%$) и сохранением в ее зоне высокой плотности микрососудов (≥ 65 на мм²).

Таблица 2. Ассоциации между морфологическими характеристиками опухолевой и неопухолевой ткани ПЖ и прогрессированием РПЖ после HIFU-терапии

Показатели		Нет рецидива, абс. (%)	Рецидив, абс. (%)	OR (95% CI)	P
<i>Характеристики опухоли в предоперационных образцах</i>					
Доля позитивных столбиков, %	< 40	13 (81,3)	4 (26,7)	11,9 (2,2 – 65,1)	0,002
	≥ 40	3 (18,7)	11 (73,3)		
Объемная плотность опухолевых структур, %	< 10	12 (75,0)	2 (13,3)	19,5 (3,0 – 126,5)	$< 0,001$
	≥ 10	4 (25)	13 (86,7)		
Индекс Глисона, баллы	$\leq 3+4$	14 (87,5)	6 (40,0)	10,5 (1,7 – 63,9)	0,011
	$\geq 4+3$	2 (12,5)	9 (60,0)		
Наличие кривозных структур	–	16 (100,0)	10 (66,7)	21,4 (1,1 – 433,7)	0,046
	+	0 (0)	5 (33,3)		
Экспрессия p53	–	16 (100,0)	9 (60,0)	22,6 (1,1 – 446,8)	0,040
	+	0 (0)	6 (40,0)		
<i>Характеристики неопухолевой паренхимы в РПЖ-негативных контрольных образцах</i>					
Степень снижения объема неопухолевых желез*, %	≤ 20	9 (9,8)	22 (50,0)	9,2 (3,7 – 22,8)	$< 0,001$
	-20-100	83 (90,2)	22 (50,0)		
Численная плотность микрососудов#, на мм ²	< 65	13 (81,3)	4 (26,7)	11,9 (2,2 – 65,2)	0,002
	≥ 65	3 (18,7)	11 (73,3)		

Примечание: * – в парных биоптатах одной локализации; # – в зоне неопухолевых желез.

Зарегистрированы положительные корреляции между *выявлением рецидива РПЖ и параметрами первичных биопсий* – относительной долей положительных столбиков и объемной плотностью опухолевых структур ($r = 0,63$ и $0,59$; $p < 0,001$), группой риска по шкале Глисона ($r = 0,51$, $p = 0,003$), наличием криброзных комплексов ($r = 0,45$, $p = 0,011$), повышенной экспрессией p53 в клетках опухоли ($r = 0,53$, $p < 0,001$). Плотность микрососудов первичной опухоли была отрицательно ассоциирована с наличием рецидива РПЖ после лечения ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

Установлены положительные корреляции между *выявлением рецидива и клинико-функциональными параметрами, измеренными в срок, предшествующий контрольной биопсии* – уровнем ПСА ($r = 0,65$, $p < 0,001$), ПМ ($r = 0,67$, $p < 0,001$), PV ($r = 0,61$, $p < 0,001$), ПСС ($r = 0,40$, $p = 0,015$), а также численной плотностью микрососудов в области неопухолевых желез в контрольном материале ($r = 0,62$; $p = 0,004$).

Подводя итог, можно сделать вывод, что массивный коагуляционный некроз, вызванный воздействием ВИФУ на ткань ПЖ и обусловленный суммарным биологическим эффектом теплового воздействия, кавитации и разрушения сосудов опухоли (Biermann K. et al., 2010), приводит к запуску мозаично протекающих процессов, в исходе которых значительная часть пролеченной зоны замещается пролиферирующей фиброзной тканью.

Тот факт, что у пациентов с рецидивом объем неопухолевых желез, как правило, снижается незначительно, а очаги резидуальной опухоли окружены относительно сохраненной фибромускулярной стромой, указывает на недостаточную абляцию ткани ПЖ. Однако реальное значение этих аспектов в рецидивировании РПЖ оценить непросто, поскольку на ранних сроках единичные резидуальные элементы опухоли выявлялись и у пациентов 1-й группы – при этом в повторных биоптатах продолженный рост отсутствовал. Это свидетельствует о том, что формирование рецидива после HIFU зависит не только от сохранения опухолевых клеток в острый период деструктивных реакций, но и от их выживания в условиях андрогенной депривации и вторичных нарушений микроокружения.

Существенными факторами, определяющими вероятность сохранения опухолевых клеток после воздействия HIFU, являются особенности самой опухоли. Прогрессирование РПЖ ассоциировано с высокими показателями ее объема, выявлением менее дифференцированных форм, наличием криброзных комплексов, а также экспрессией p53-протеина более чем в 10% опухолевых клеток. Значимая ассоциация между присутствием крибриформных структур и развитием рецидива подтверждает современные данные об особом прогностическом значении криброзного подтипа (Kweldam C.F. et al., 2015) и указывает на целесообразность его специального учета для выделения пациентов с повышенным риском прогрессирования.

Роль опухоль-ассоциированного ангиогенеза в прогрессировании РПЖ остается предметом дискуссий (Rubin M.A. et al., 1999; Luczynska E. et al., 2013). По нашим данным, численная плотность микрососудов первичной опухоли не коррелирует со степенью ее дифференцировки и отрицательно ассоциирована с выявлением рецидива после сеанса HIFU-терапии. Это может указывать на то, что более васкуляризованные опухоли, рост которых в большей степени зависит от микроциркуляторных факторов, характеризуются и большей чувствительностью к обусловленным HIFU нарушениям микрогемодинамики.

Существует мнение, что разрушение сосудов при воздействии HIFU может играть значительную роль в процессах вторичного повреждения опухолевых клеток (Wu F. et al., 2002). У пациентов без рецидива на фоне резкого уменьшения объема неопухолевых желез численная плотность микрососудов в их зоне, а также параметры ЦДК и ЛДФ значительно снижались по сравнению с исходными показателями. Сохранение и даже усиление микроциркуляции в зоне неопухолевой паренхимы в случаях с рецидивом может быть связано как с недостаточной эффективностью абляции, так и с проангиогенным действием резидуальных неопластических элементов и ассоциированных с ними реактивных процессов.

Заметный вклад в ремоделирование микроциркуляторного русла ПЖ вносит использование неoadьювантной ГТ, которое на предварительном этапе сопровождалось относительным снижением ПМЦР опухолевой и неопухолевой паренхимы, более низкими значениями

ПМ, а на этапе мониторинга – более низкими показателями ПМЦР (в зонах опухолевых и неопухолевых желез у пациентов с рецидивом) и ПСС. Депрессивный эффект ГТ на сосудистое русло может быть связан с изменением баланса про- и антиангиогенных факторов (Aslan G. et al., 2005; Colombel M. et al., 2005), а также с прямым влиянием на гомеостаз эндотелиальных клеток, экспрессирующих рецепторы к андрогенам (Godoy A. et al., 2008). Усиление фиброзных процессов и более выраженная редукция микроциркуляторного русла при использовании неоадьювантной ГТ могут выступать в качестве дополнительных механизмов воздействия на сохранившиеся элементы опухоли.

ВЫВОДЫ

1. По данным комплексного патоморфологического анализа, воздействие фокусированного ультразвука на ткань предстательной железы приводит к массивному коагуляционному некрозу и запуску мозаично протекающих деструктивных и регенераторных процессов, в исходе которых через 6 – 18 мес большая часть пролеченной зоны замещается пролиферирующей фиброзной тканью, при этом отмечается полная регрессия опухоли или уменьшение числа позитивных столбиков (в среднем на 61%) в случаях с рецидивом.

2. Прогрессирование рака предстательной железы после HIFU-терапии значимо ассоциировано с морфологическими характеристиками первичных биоптатов – высокими показателями объема опухоли (долей позитивных столбиков $\geq 40\%$ и объемной плотностью опухолевых структур $\geq 10\%$), выявлением менее дифференцированных форм с суммой Глисона $\geq 4+3$, наличием криброзных комплексов, а также экспрессией p53 более чем в 10% опухолевых клеток (OR = 10,5 – 22,6). Плотность микрососудов первичной опухоли не коррелирует с суммарной оценкой по шкале Глисона и отрицательно взаимосвязана с наличием рецидива после лечения ($r = -0,49$; $p < 0,001$).

3. По данным сравнительного морфометрического исследования первичных и контрольных образцов, отсутствие рецидива ассоциировано с выраженной редукцией неопухолевой паренхимы (на 70 – 100% в 76% случаев) и 1,5-кратным снижением средней плотности ее микроциркуляторного русла через 6 и более мес после сеанса HIFU; выявление рецидива – с незначительным снижением объема неопухолевых желез (менее чем на 20%; OR = 9,2) и сохранением в их зоне высокой плотности микрососудов (≥ 65 на мм^2 ; OR = 11,9).

4. Ультразвуковая абляция приводит к резкому снижению (в 1,7 – 10 раз) основных параметров микрокровотока предстательной железы, по данным ЛДФ и ЦДК, у всех пациентов через 3 – 6 мес после воздействия. Значения показателя микроциркуляции и пиковой линейной скорости кровотока в срок перед контрольной биопсией положительно коррелируют с плотностью микроциркуляторного русла неопухолевой паренхимы в контрольных образцах ($r = 0,67$ и $0,54$; $p < 0,05$).

5. По данным клинико-функционального анализа, повышение концентрации ПСА ($\geq 2,0$ нг/мл выше уровня надира), показателя микроциркуляции ($\geq 5,0$ пф.ед.) и пиковой линейной скорости кровотока ($\geq 5,0$ см/с) в период 6 – 36 мес после ультразвукового воздействия сопряжено с существенным увеличением вероятности выявления рецидива рака предстательной железы при морфологическом исследовании. Среди изученных параметров наибольшей специфичностью (92,3%) и точностью (84,9%) обладает показатель микроциркуляции, повышение которого свыше 5,0 пф. ед. ассоциировано с 6,1-кратным повышением вероятности выявления рецидива (95% CI 3,3 – 11,3).

6. Применение неоадьювантной гормональной терапии уже на дооперационном этапе сопровождается признаками патоморфоза опухолевых структур, относительным снижением плотности микрососудов в зонах опухолевых и неопухолевых желез, более низкими значениями показателя микроциркуляции. После сеанса HIFU сочетанное применение гормональной терапии ассоциировано с относительным снижением плотности микроциркуляторного русла в зонах опухолевой и неопухолевой паренхимы (на 47% и 38%) у пациентов

с рецидивом, а также с более низкими показателями плотности сосудистого сплетения, по данным ЦДК, в наблюдениях без рецидива (во все сроки) и с рецидивом (через 3, 6 и 24 мес мониторинга).

7. Корреляционные взаимосвязи между параметрами ЛДФ в точке проекции простаты, показателями ультразвуковой доплерографии и морфометрическими характеристиками микрососудистого русла предстательной железы, а также достоверная ассоциация между повторным повышением показателей ЛДФ и выявлением местного рецидива через 6 и более мес после сеанса ультразвуковой абляции указывают на возможность использования ЛДФ в комплексном мониторинге результатов HIFU-терапии локализованного рака предстательной железы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью более точной оценки агрессивного потенциала РПЖ при анализе первичных биопсий помимо косвенной оценки объема и степени дифференцировки опухоли целесообразно специально учитывать наличие крибриформных структур, а также повышенного уровня иммуногистохимической экспрессии p53-протеина (более чем в 10% ядер опухолевых клеток) как факторов неблагоприятного прогноза при HIFU-терапии локализованного РПЖ.

2. Перспективными критериями эффективности HIFU-воздействия, по данным сравнительного морфометрического исследования первичных и контрольных биопсий, являются снижение в контрольных образцах объема неопухолевых желез (более чем на 70%) и уменьшение плотности микрососудов в их зоне (менее 65 на мм²).

3. С целью улучшения качества диагностики и уменьшения количества отрицательных биопсий в схему обследования рекомендуется включить анализ показателей микроциркуляции и гемодинамики ПЖ, полученных методами ЛДФ и ЦДК.

4. Рекомендуется использовать предложенный алгоритм обследования пациентов с локализованным РПЖ после воздействия HIFU: осуществлять мониторинг концентрации ПСА, выполнять ТРУЗИ простаты с ЦДК, а также запись ЛДФ в точке проекции ПЖ каждые 3 – 6 мес в зависимости от срока после сеанса HIFU. При повышении уровня ПСА крови и ПМ выше установленных порогов необходимо проведение биопсии простаты; при пограничных уровнях ПСА и ПМ, а также изменении одного из показателей в пользу рецидива, рекомендуется прибегнуть к выжидательной тактике с назначением контрольных анализов через 2 недели. В случае, когда значения ПМ и ПСА свидетельствуют в пользу отсутствия рецидива, необходимо продолжить наблюдение.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лёвин В.П., Неймарк А.И., Тачалов М.А., Лапий Г.А. Оценка состояния микроциркуляторного русла до и после проведения сеанса HIFU-терапии в лечении локализованного рака предстательной железы с помощью лазерной доплеровской флоуметрии и цветового доплеровского картирования // **Фундаментальные исследования.** – 2015. – № 1 (часть 9). – С. 1861-1863.

2. Шаратов В.В., Шашев Н.С., Лёвин В.П. Пункционная биопсия при раке предстательной железы // «Избранные вопросы практической медицины»: сборник трудов к 100-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст. Барнаул ОАО «Российские железные дороги». – Барнаул, 2015. – С. 120.

3. Неймарк Б.А., Тачалов М.А., Снегирев И.В., Беккер Д.И., Мазырко А.В., Лёвин В.П. Возможности андрогенной депривации у пациентов перенесших HIFU-терапию по поводу локализованного рака предстательной железы // «Избранные вопросы практической медицины»: сборник трудов к 100-летию НУЗ «Отделенческая клиническая больница на ст.

Барнаул ОАО «Российские железные дороги». – Барнаул, 2015. – С. 123-125.

4. Неймарк А.И., Лёвин В.П., Бакарев М.А. Влияние HIFU-терапии на гемодинамику в предстательной железе у больных раком простаты // **Современные проблемы науки и образования.** – 2016. – № 5. – URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25427>.

5. Шарاپов В.В., Шашев Н.С., Лёвин В.П. Анализ результатов мультифокальной пункционной биопсии при раке предстательной железы // Материалы IX научной конференции «Актуальные вопросы экстремальной медицины», посвященной 71-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне. – Барнаул, 2016. – С. 82.

6. Акулов В.А., Лёвин В.П., Елюбаев К.С. Отдаленные результаты уровня простатоспецифического антигена у больных с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы после HIFU-терапии // Материалы IX научной конференции «Актуальные вопросы экстремальной медицины», посвященной 71-й годовщине Победы в Великой Отечественной войне. – Барнаул, 2016. – С. 101-102.

7. Неймарк А.И., Бакарев М.А., Лёвин В.П., Тачалов М.А. Изменения микроциркуляторного русла предстательной железы до и после HIFU-терапии, как диагностический критерий рецидива рака простаты // XII конгресс «Мужское здоровье». – Казань, 2016. – С. 81-82.

8. Елюбаев К.С., Лёвин В.П. Отдаленные результаты уровня простатоспецифического антигена у больных с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы на стадии T2N0M0 после HIFU терапии // III Всероссийский научный медицинский форум студентов и молодых ученых с международным участием «Белые цветы». – Казань, 2016. – С. 361.

9. Неймарк А.И., Лёвин В.П., Тачалов М.А. Оценка микроциркуляторного русла в предстательной железе методом ЛДФ после воздействия HIFU-терапии у больных с локализованным раком простаты // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Применение лазеров в медицине. Фотодинамическая терапия», посвященной 30-летию юбилею ФГБУ «ГНЦЛМ ФМБА России», 20 октября 2016 г., Москва. – Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, № 3. – С. 107.

10. Неймарк А.И., Лёвин В.П., Бакарев М.А. Изменения микроциркуляторного русла в отдаленном периоде после лечения HIFU-терапией больных с локализованным раком простаты // «Актуальные вопросы диагностики и лечения урологических заболеваний»: сборник научных трудов VI конгресса урологов Сибири с международным участием (Белокурха, 4-5 мая 2017). – Барнаул, 2017. – С. 67-68

11. Неймарк А.И., Лёвин В.П., Бакарев М.А. Значение микроциркуляторных нарушений в динамике рецидива рака простаты после HIFU-терапии // Материалы XVII конгресса Российского общества урологов «110 лет Российскому обществу урологов». – Москва, 2017. – С. 237-238.

12. Бакарев М.А., Лёвин В.П., Качесов И.В., Неймарк А.И. Морфологические изменения опухолевой и неопухолевой ткани при лечении аденокарциномы предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком в сочетании с андрогенной депривацией // **Архив патологии.** – 2018. – Т. 80, № 3. – С. 26-33.

13. Бакарев М.А., Лёвин В.П., Качесов И.В., Абдуллаев Н.А., Неймарк А.И. Состояние микроциркуляторного русла как фактор прогноза и оценки эффективности лечения аденокарциномы предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком в сочетании с андрогенной депривацией // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2018. – Т. 165, № 5. – С. 628-634.

14. Бакарев М.А., Лёвин В.П., Неймарк А.И., Лушникова Е.Л. Патоморфологические особенности первичной опухоли и экспрессия белка p53 как факторы прогноза местного рецидива аденокарциномы предстательной железы в условиях HIFU-терапии // **Современные проблемы науки и образования.** – 2018. – № 6; DOI 10.17513/spno.28265

15. Лёвин В.П., Неймарк А.И., Качесов И.В., Балахнин С.М., Бакарев М.А. Функциональная и морфометрическая оценка микроциркуляторного русла при раке предстательной

железы в условиях лечения высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком в сочетании с андрогенной депривацией // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2018. – Т. 38. № 6. – С. 70-77.

16. Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А., Гамеева Е.В., Лёвин В.П. Альтернативные методы лечения локализованного рака предстательной железы // **Экспериментальная и клиническая урология.** – 2018, № 2. – С. 20-27.

17. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Лушникова Е.Л., Бакарев М.А., Лёвин В.П., Ноздрачев Н.А., Тачалов М.А. Способ диагностики рецидивов рака предстательной железы у мужчин. Патент на изобретение РФ № 2658460, зарегистрирован в ГРИ РФ 21.06.2018. Заявка № 2016141658.

Соискатель

В.П.Левин