

Особенности криодеструкции предстательной железы

Аннотация

Криотерапия представляет собой абляцию ткани путем локального воздействия очень низкой температуры и является минимально-инвазивным высокоэффективным способом лечения рака предстательной железы. Значительное усовершенствование аппаратуры для криодеструкции, использование криоигл меньшего диаметра, температурных датчиков и катетера для согревания слизистой оболочки уретры позволили минимизировать количество осложнений по сравнению с другими методами лечения рака предстательной железы и добиться высокой безрецидивной выживаемости. В связи с высокой вероятностью развития послеоперационной эректильной дисфункции метод чаще применяется у пациентов, не заинтересованных в сохранении сексуальной функции. Процедура криотерапии может проводиться повторно, а также в случае рецидива опухоли после хирургических или лучевых методов лечения рака предстательной железы.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто встречающихся злокачественных новообразований у мужчин. В настоящее время РПЖ занимает второе место в мире после рака легких и третье место среди общих причин смерти от рака. Ежегодно в мире регистрируется более 550 000 новых случаев РПЖ. По данным статистики, в США в 2012 году было зарегистрировано 241 740 новых случаев заболевания РПЖ и 28 170 смертей от РПЖ [1]. В России на сегодняшний день отмечается неуклонный рост числа больных с впервые установленным диагнозом РПЖ; за последние 10 лет заболеваемость РПЖ на 100 населения возросла на 120,5 % [2].

В результате улучшения ранней диагностики заболеваний предстательной железы (ПЖ) большинство случаев РПЖ диагностируется в возрасте 50-65 лет [3]. Учитывая соматическую отягощенность больных данной возрастной категории, применить к ним «золотой» стандарт лечения, в частности радикальную простатэктомию, не представляется возможным. В таком случае возможно выполнение криоабляции ПЖ – альтернативного метода лечения локализованного РПЖ [4]. Криоабляция ПЖ – процесс локального замораживания и девитализации тканей, позволяющий прицельно создать зону некроза необходимой формы и размера для деструкции пораженной ткани железы и прилежащих по краю здоровых клеток [5]. В 1996 году Американская ассоциация урологов признала криоабляцию ПЖ методом терапии локализованного РПЖ и перестала считать данную методику экспериментальной.

Согласно рекомендациям Guidelines EAU 2013 [6], «идеальным кандидатом» для проведения криоабляции ПЖ является больной: 1) с локализованным РПЖ; 2) с объемом ПЖ не более 40 см³; 3) без выраженной инфравезикальной обструкции; 4) с диагностированным минимальным распространением опухоли за пределы ПЖ; 5) с клинически местнораспространенным РПЖ (стадия T₃), в случае высокой степени прогрессии заболевания, при ожидаемой продолжительности жизни более 10 лет; 6) не являющийся кандидатом для выполнения радикальной простатэктомии (соматически отягощенный, страдающий ожирением II-III степени и пр.); 7) не заинтересованный в сохранении эректильной функции.

Если объем ПЖ более 40 см³, то пациентам может быть назначена неoadъювантная гормональная терапия, приводящая к уменьшению объема ПЖ и увеличению расстояния между основанием ПЖ и стенкой прямой кишки.

Вместе с тем проведение криоабляции ПЖ не исключается и у тех больных, которые не соответствуют перечисленным критериям. Решение в данном случае принимается индивидуально. В настоящее время криоабляция ПЖ применяется как в виде первичного (фокального) лечения РПЖ, так и в виде сальважной терапии в случае рецидива опухоли после лучевой терапии (дистанционной лучевой терапии или брахитерапии) или HIFU-терапии [5].

Выполнение криоабляции ПЖ **противопоказано** при: выраженной инфравезикальной обструкции; перенесенной трансуретральной резекции ПЖ с наличием выраженного ТУР-дефекта; брюшно-промежностной резекции прямой кишки по поводу рака в анамнезе, ректальной стенозе или других серьезных заболеваниях прямой кишки; острым простатите и других инфекционно-воспалительных заболеваниях органов мочеполовой системы.

Материалы и методы

Для проведения криоабляции ПЖ необходимо наличие ультразвукового (УЗ) оборудования с биплановым ректальным датчиком, обеспечивающим визуализацию предстательной железы как в продольной, так и в поперечной проекциях; пошагового стабилизирующего устройства и решетки-мишени для картирования ПЖ; аппарата для проведения криотерапии 3-го поколения «SeedNet® Gold» и фиброцистоскопа. В качестве криогена используют аргон (для замораживания ткани) и гелий (для размораживания ткани). Для предохранения слизистой оболочки мочеиспускательного канала и наружного сфинктера от замораживания используется катетер, согревающий уретру. В зависимости от модификации криоигл (17 G – 1,5 мм) «ледяной шар» может быть разных форм и диаметра, температурные датчики позволяют контролировать температуру в окружающих тканях.

Система «SeedNet®» разработана в соответствии с международным стандартом ASTM F882-96A* и инструкциями по технике безопасности при работе с криохирургической медицинской аппаратурой. Данная система предназначена для криогенного разрушения тканей при хирургических операциях в общей хирургии, дерматологии, неврологии, урологии и др.

В состав системы для криотерапии «SeedNet Gold» входят установка «SeedNet», встроенное распределительное устройство «SeedNet» и набор дополнительного оборудования (криоиглы и термодатчики, система прогрева уретры, сканер штрих-кодов) (рис. 1).

* American society for testing and materials. Standard performance and safety specification for cryosurgical medical instruments.

Выбор режимов работы («Freeze/замораживание», «Thaw/оттаивание» или «Off/выключено») осуществляется с помощью сенсорного манипулятора. Установка «SeedNet» состоит из корпуса, панели электропитания, панели управления, компьютера и панели подачи газов.

Распределительное устройство «SeedNet» представляет собой встроенный блок, позволяющий увеличить число используемых криоигл, а также создавать группы криоигл. Панель распределительного блока разделена на пять пронумерованных и маркированных разными цветами колонн. К портам распределительного блока можно подключить до пяти термодатчиков для контроля температуры в разных группах. Каждая колонна активируется как независимая группа. Разные колонны могут находиться в разных режимах: одни – в режиме замораживания, а другие – в режиме оттаивания.

Внизу каждой колонны находится рукоятка блокирующего стержня. Идентификация криоигл активируется после блокировки, после чего криоиглы могут быть протестированы. Для этого металлическую часть всех криоигл одной группы необходимо погрузить в стерильный физиологический раствор и нажать кнопку «Test». Система автоматически проведет цикл «оттаивание-замораживание-оттаивание» (рис. 2). После проведения процедуры тестирования становятся активными кнопки «Freeze» и «Thaw».

Программное обеспечение позволяет управлять потоком газа, идущего от баллона через систему распределительных трубок к кончикам криоигл и термодатчиков. Поскольку хладагент представляет собой газ под высоким давлением, трубки криоигл остаются гибкими и имеют комнатную температуру в течение всей процедуры.

Интенсивность замораживания в каждой из групп отображается в виде цветных столбцов, расположенных вдоль соответствующих рядов: темно-синий цвет соответствует 100 % интенсивности замораживания, светло-голубой – 20 % интенсивности замораживания. Красный цвет обозначает оттаивание, зеленый цвет – режим тестирования.

Система «SeedNet» предназначена для эксплуатации при рабочем давлении баллонов не более 310 бар (31 МПа, 4500 psi). Необходимо использовать редукторы давления с рабочим диапазоном, соответствующим параметрам давления в системе. При помощи специальных гибких шлангов и регуляторов давления осуществляется подключение газовых баллонов к двум быстроразъемным соединениям на задней панели системы.

Регуляторы давления снижают входное давление газа, поступающего из баллонов, до рабочего давления системы. Редукторы, расположенные на гибких шлангах, показывают остаточное давление газа в баллоне и рабочее давление на входе в систему.

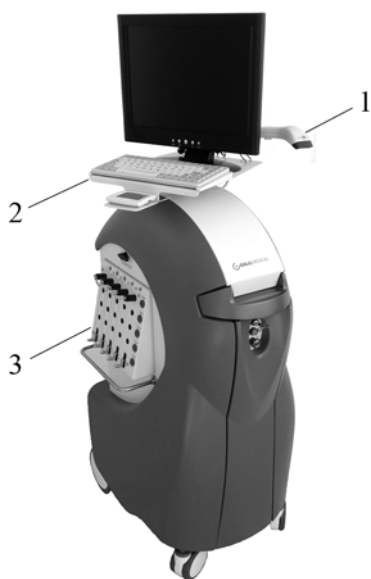


Рис. 1. Общий вид аппарата для криотерапии «SeedNet Gold» 3-го поколения: 1 – сканер штрих-кода; 2 – монитор, клавиатура и сенсорный манипулятор; 3 – распределительное устройство

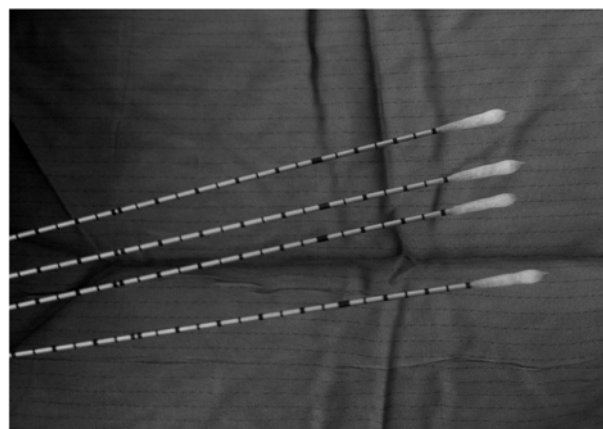


Рис. 2. Формирование ледяного шара на кончике криоиглы

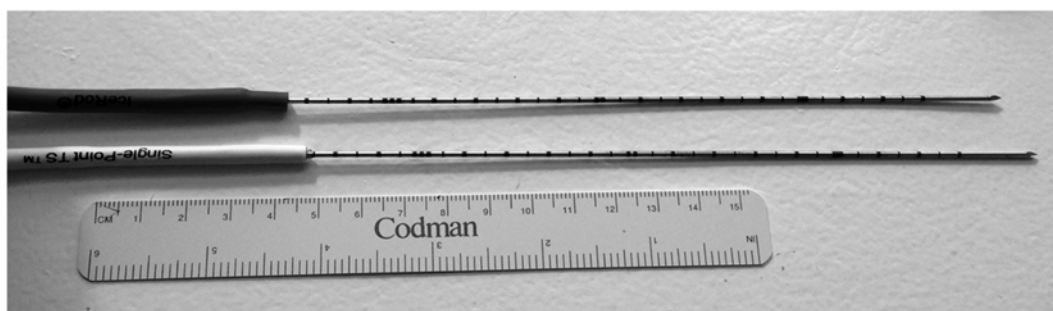


Рис. 3. Криоигла и термодатчик

Иглы для криохиргии «Galil Medical 17G Cryoablation Needle» и термодатчик «Galil Medical 17G Thermal Sensor» состоят из острого режущего края, стержня, держателя с цветовой кодировкой (в зависимости от типа иглы: IceSeed – черный, IceRod – красный), трубки для газа и соединителя (материал стержня – нержавеющая сталь). Диаметр иглы и термодатчика «SeedNet» равен 1,5 мм (17G). На стержень иглы и термодатчика нанесена маркировка через каждые 5 мм, начиная с 20 мм от кончика иглы (рис. 3). Тип иглы определяет размер и форму ледяного шара.

Уникальная технология «SeedNet», благодаря эффекту Джоуля-Томпсона (схема 1), превращает находящийся под высоким давлением аргон в холодную жидкость с низким давлением, а гелий – в нагретый газ с низким давлением.

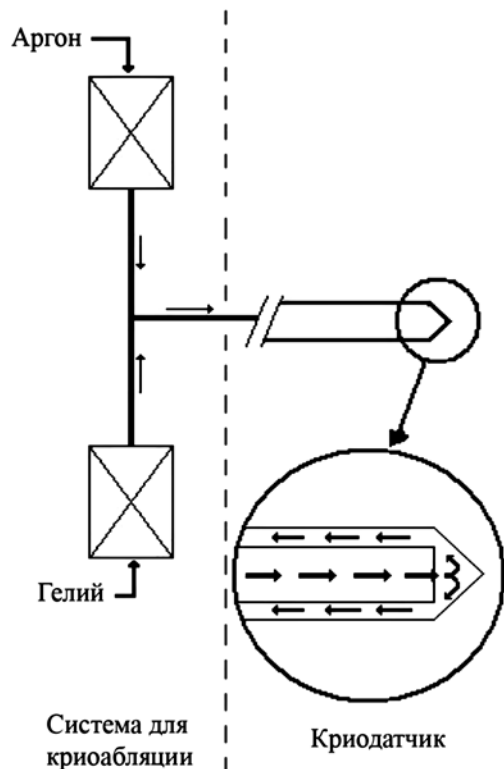


Схема 1. Эффект Джоуля-Томпсона

Набор для согревания уретры «Galil Medical Urethral Warming Set» состоит из гибкой кассеты нагревателя, катетера для согревания уретры и системы трубок. Данная система обеспечивает поток теплого физиологического раствора по нагревательному катетеру и системе

трубок с целью поддержания оптимальной температуры ткани уретры. Катетер, согревающий уретру, вводится в полость мочевого пузыря при установленном переключателе перистальтического насоса в положении «0», после чего скорость может быть переключена в положение «7». Катетер вводится перед началом цикла замораживания ткани ПЖ и остается на месте на протяжении всей процедуры. Катетер имеет двойную защитную оболочку и соответствует размеру 16 Fr (при заполнении раствором – 22 Fr).

После завершения процедуры криоабляции оставшийся в системе газ стравливается через выпускные вентили, после чего трубки подачи газов могут быть отсоединены от устройства.

Эксперимент

Состав операционной бригады: хирург, ассистент, операционная медсестра, анестезиолог, сестра-анестезистка. После подключения баллонов с газами к аппарату для криотерапии «SeedNet Gold» и считывания штрих-кодов с карты «Galil Medical ScanCard» данные пациента (номер истории болезни, ФИО, возраст, а также данные гистологического заключения и проведенного обследования) вводятся в специальное информационное окно.

Криоабляция ПЖ проводится под общей или спинальной анестезией в положении пациента для операций на промежности. Если ранее пациенту не выполнялась фиброцистоскопия, то ее выполняют интраоперационно: оценивают проходимость уретры, наличие средней доли ПЖ, емкость мочевого пузыря, а также взаимоотношение устьев мочеточников и шейки мочевого пузыря. После выполнения фиброцистоскопии в мочевой пузырь по уретре устанавливают катетер Фоли. При помощи пошагового стабилизирующего устройства фиксируется насадка для проведения игл, после чего биплановый УЗИ-датчик вводится в прямую кишку, оцениваются продольный и поперечный размеры ПЖ.

После тестирования криоигл и определения размеров простаты криоиглы вводятся в ткань ПЖ под УЗИ-контролем (в сагиттальной и поперечной проекциях). Количество и расположение игл рассчитывают исходя из размеров ПЖ и возможного экстрапростатического роста опухоли. При необходимости криоиглы могут быть введены в семенные пузырьки и перипростатические ткани.

Температурные сенсоры, установленные в зоне наружного сфинктера и фасции Денонвилье, используют для снижения риска недержания мочи или формирования уретроректальной фистулы. Датчики в зоне обоих сосу-

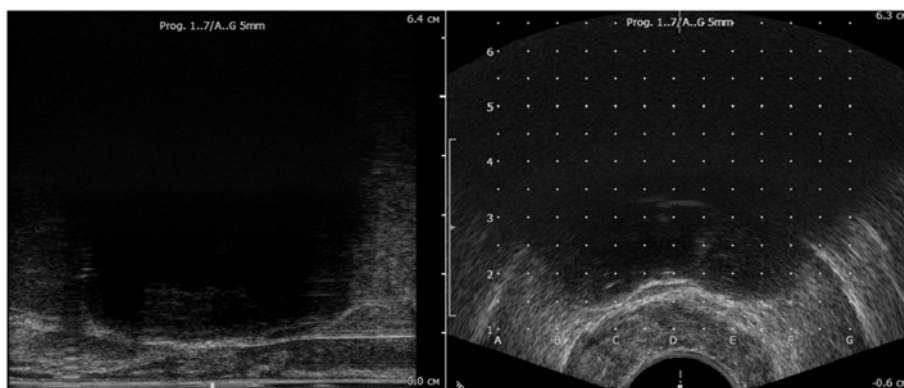


Рис. 4. Формирование ледяного шара (сагиттальная и аксиальная проекции)

Основные характеристики различных групп пациентов, перенесших криоабляцию простаты

Параметры	Значение
Всего пациентов	120 (100 %)
Клиническая стадия:	
T1cN0M0	60 (50 %)
T2N0M0	42 (35 %)
T3N0M0	18 (15 %)
Сумма баллов по Глисон:	
6 (3 + 3)	51 (42,5 %)
7 (3 + 4)	35 (29 %)
7 (4 + 3)	26 (21,5 %)
8 (4 + 4)	8 (7 %)
Группа риска D'Amico:	
низкий риск	50 (41,5 %)
средний риск	51 (42,5 %)
высокий риск	19 (16 %)
Возраст, лет	72,7 (60...81)
Общий ПСА, нг/мл	10,6 (1,3...65)
Объем простаты, см ³	46,2 (14...110)
Максимальная скорость мочеиспускания при урофлоуметрии, мл/с	11,6 (4,2...36)
Сумма баллов по шкале IPSS	9 (0...27)
Сумма баллов по шкале IIEF	2,4 (1...8)
Время операции, мин	105 (72...168)

дисто-нервных пучков и в среднем отделе простаты позволяют контролировать процесс замораживания ткани ПЖ и достижения температуры -40°C . Температура в зоне наружного сфинктера, как правило, не опускается ниже 15°C . После введения всех игл повторно выполняют фиброцистоскопию, чтобы убедиться в отсутствии перфорации стенки уретры или мочевого пузыря. При необходимости осуществляют репозицию игл. Через рабочий канал фиброскопа в мочевой пузырь устанавливается проводник-струна, по которой проводится специальный катетер, согревающий уретру.

Под контролем ультразвукового исследования простаты трансректальным способом (ТРУЗИ) начинается замораживание ткани ПЖ спереди кзади. При необходимости интенсивность замораживания (в процентах) может быть отрегулирована на экране. УЗ-характеристики замороженной и незамороженной ткани существенно различаются [7], что позволяет контролировать ход лечения и границу ледяного шара (рис. 4). Длительность цикла замораживания составляет около 10 мин. Процесс оттаивания может быть пассивным или активным – при помощи гелия. Количество циклов замораживания и оттаивания может быть увеличено в зависимости от объема ПЖ.

После операции катетер, согревающий уретру, оставляют в мочеиспускательном канале еще на 15...20 мин. После извлечения криоигл осуществляют механическое давление на промежность в течение 10...15 мин, а затем накладывают повязку и устанавливают катетер Фоли.

В послеоперационном периоде назначают антибактериальную и противовоспалительную терапию, анальгетики и альфа-блокаторы (не менее чем на 1 мес.). Пациент может быть выписан домой на следующий день после операции. Удаление уретрального катетера проводится через 7 дней.

В позднем послеоперационном периоде необходимо контролировать уровень общего ПСА сыворотки крови через каждые 3 мес. Биопсия ПЖ проводится по показаниям (при росте уровня общего ПСА крови или на усмотрение лечащего врача).

Результаты

С марта 2010 года по июнь 2014 года в клинике урологии МГМСУ криоабляция простаты с использованием системы 3-го поколения «SeedNet» (производитель – компания «Galil Medical») была проведена 120 больным РПЖ (табл. 1).

Первичная криоабляция ПЖ была проведена 108 пациентам, сальважная – 12 пациентам (ранее 6 пациентов перенесли дистанционную лучевую терапию, 4 – брахитерапию и 2 – первичную криоабляцию простаты). У всех пациентов имела место гистологически верифицированная аденокарцинома простаты. У 115 больных диагноз был установлен в клинике урологии МГМСУ / ГКБ № 50 г. Москвы или подтвержден при пересмотре микропрепаратов в нашей клинике до операции; в 5 случаях пересмотр стекол биопсии не проводился. Средний возраст пациентов составил 72,7 года, уровень общего ПСА 10,6 нг/мл, объем ПЖ 46,2 см³, максимальная скорость мочеиспускания (Q_{max}) 11,6 мл/с, сумма баллов по шкале IPSS 9. Никто из больных, перенесших тотальную криоабляцию простаты, не был заинтересован в сохранении сексуальной функции: средняя сумма баллов по шкале IIEF составила 2,4 (1...8) балла. 56 % пациентов до операции регулярно принимали различные препараты по поводу симптомов нарушенного мочеиспускания (альфа-адреноблокаторы, ингибиторы 5 α -редуктазы, фитопре-

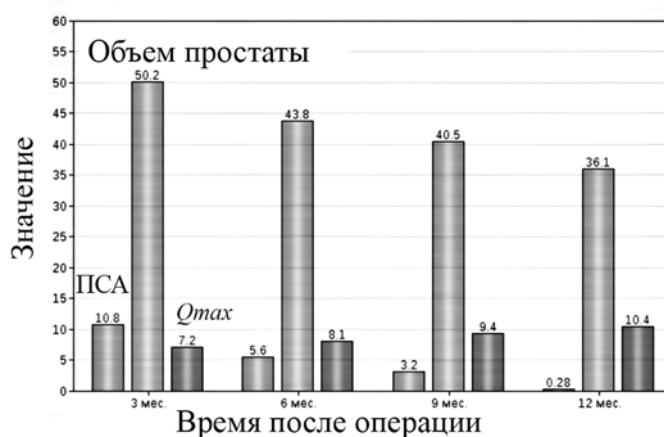


Рис. 5. Динамика изменения объективных показателей в раннем и позднем послеоперационных периодах

параты). По данным биопсии простаты сумма баллов по Глиссону 6 (3 + 3), 7 (3 + 4), 7 (4 + 3) и 8 (4 + 4) имела место у 51, 35, 26 и 8 пациентов соответственно. Клиническая стадия T_{1c}N₀M₀ установлена у 60 пациентов, T₂N₀M₀ – у 42 пациентов, T₃N₀M₀ – у 18 пациентов. По критериям D'Amico 50 пациентов относились к группе низкого риска, 51 – к группе промежуточного риска и 19 – к группе высокого риска.

Из первичных операций нами проведено 104 тотальных и 4 фокальных криоабляций ПЖ. В 107 случаях операция выполнена под СМА, у 1 больного – под ЭТН. Под контролем ТРУЗИ в двух проекциях пациентам проводили 2 цикла замораживания и оттаивания ПЖ при помощи игл «IceRod» (*n* = 77) и «IceSeed» (*n* = 31), после чего в мочевого пузырь устанавливали катетер Фоли в среднем на 7 дней. Среднее время операции составило 105 мин. Протокол наблюдения в клинике урологии МГМСУ включает в себя определение ПСА каждые 3 мес., проведение биопсии ПЖ через 1 год после операции (независимо от уровня ПСА) и определение через 3, 6 и 12 месяцев после операции *Q_{max}* и IPSS. При медиане наблюдения 22 мес. средний уровень общего ПСА у 63 пациентов составил 0,28 нг/мл, сумма баллов по шкале IPSS 12, *Q_{max}* 10,4 мл/с. Динамика изменения объективных показателей представлена на рис. 5.

Применение современного оборудования для криотерапии 3-го поколения позволило значительно сократить количество осложнений, снизив тем самым морбидность криотерапии. Тем не менее некоторые осложнения были отмечены нами в клинической практике (табл. 2).

Таблица 2

Послеоперационные осложнения после криоабляции предстательной железы

Осложнение	Количество больных	
	Абс. значение	%
Задержка мочи	43	36
Отхождение струпа слизистой уретры	1	0,8
Орхоэпидидимит	1	0,8
Недержание мочи	3	2,5
Эректильная дисфункция	42	35

Спустя 1 год после криоабляции ПЖ биопсия была выполнена 63 больным: у 59 пациентов определялся фиброз простаты, у 5 пациентов – аденокарцинома. Безрецидивная выживаемость в нашем исследовании составила 92 % (5/63) или 95 % (5/120). Оценка общей и раково-специфической выживаемости при вышеуказанной медиане наблюдения является преждевременной.

Выводы

Эффективность криотерапии зависит от адекватной подготовки врачей в сочетании с тщательным отбором пациентов, соблюдения техники проведения процедуры, а также динамического контроля температуры в зоне операции и окружающих тканях. Техника обучения криоабляции ПЖ сравнительно проста, особенно для урологов, владеющих методиками брахитерапии, трансректальной УЗ-сонографии и биопсии ПЖ. Значительным преимуществом криоабляции является ее малая инвазивность (отсутствие разрезов на коже, длительность процедуры не превышает 1,5 ч, возможность проведения операции под спинальной анестезией и короткий период пребывания в клинике). При рецидиве РПЖ процедура криоабляции может быть повторена. После операции пациент переводится в общую палату или в палату интенсивной терапии (в зависимости от соматического статуса) и спустя 1...2 дня может быть выписан домой с уретральным катетером.

Список литературы:

1. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62 (1). PP. 10-29.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность).
3. Воробьев А.В., Крживицкий П.И. Перспективы профилактики, диагностика и стадирование рака предстательной железы // Практическая онкология. 2008. № 9 (2). С. 71-82.
4. Noldus J., Graefen M., Haese A. et al. Stage migration in clinically localized prostate cancer // Eur. Urol. 2000. Vol. 38. PP. 74-78.
5. Patel B.G., Parsons C.L., Bidair M. et al. Cryoablation for carcinoma of the prostate // J. Surg. Oncology. 1996. Vol. 63. PP. 256-264.
6. Heidenreich A. et al. EAU Guidelines on prostate cancer. 2013. PP. 72-73.
7. Onik G.M., Cohen J.K., Reyes G.D. et al. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate // Cancer. 1993. Vol. 72. PP. 1291-1299.

Александр Викторович Говоров,
канд. мед. наук, доцент,

Александр Олегович Васильев,
аспирант,

Дмитрий Юрьевич Пушкарь,
д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой,
кафедра урологии,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ,
г. Москва,
e-mail: alexvasilyev@me.com

* * * * *