

НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ ПОСЛЕ HIFU-ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Зимичев, Е.С. Губанов, Е.А. Боряев

ГОУ ВПО Самарский государственный медицинский университет

Зимичев Александр Анатольевич,
ассистент кафедры урологии СамГМУ, канд. мед. наук,
443016, Россия, г. Самара, ул. Нагорная, д. 88,
тел. 8 (846) 927-63-25,
e-mail: zimichew@mail.ru

Применение HIFU для лечения рака предстательной железы вызывает значительное количество осложнений в виде недержания мочи, которое плохо поддается консервативной терапии и снижает качество жизни пациента. Полученные нами результаты говорят о необходимости строгой оценки показаний к этому методу лечения, тщательного отбора пациентов исключающего признаки обструкции, а также поиска эффективных методов лечения недержания мочи.

В результате исследования определен комплекс независимых прогностических факторов риска развития недержания мочи, который лег в основу математической модели и компьютерной программы для оценки риска развития недержания мочи после HIFU - терапии. Данная программа может быть использована для определения вероятности развития заболевания в клинической практике, а также эти данные лежат в основе комплекса мер по профилактике развития недержания мочи после HIFU-терапии.

Ключевые слова: рак предстательной железы, HIFU-терапия, недержание мочи.

URINARY INCONTINENCE AFTER HIFU PROSTATE CANCER TREATMENT

A.A. Zimichev, E.S. Gubanov, E.A. Boryaev

Samara State Medical University

The use of HIFU for prostate cancer treatment causes a significant number of complications in the form of urinary incontinence, which responds poorly to conservative therapy and reduces the quality of life. Our results suggest the need rigorous evaluation of the indications for this method of treatment, careful patient selection excluding the evidence of obstruction, and the search for effective treatments for urinary incontinence.

The study identified a set of independent prognostic risk factors for urinary incontinence, which formed the basis of a mathematical model and computer program for estimating the risk of urinary incontinence after HIFU - therapy. This program can be used to determine the likelihood of disease in clinical practice, and these data are the basis of a set of measures for the prevention of urinary incontinence after HIFU - therapy.

The key words: prostate cancer, HIFU-therapy, urinary incontinence.

Введение

Радикальными методами лечения локализованного рака предстательной железы в настоящее время является радикальная простатэктомия и лучевая терапия. Однако данные методы лечения обладают рядом серьезных осложнений и не применимы у пациентов, имеющих отягощенный соматический статус. В связи с этим актуальным является разработка и применение малоинвазивных альтернативных методов лечения больных раком предстательной железы. Развитие научно-технического прогресса

сделало возможным применение в данном разделе практической медицины таких методов, как брахитерапия, криодеструкция и ультразвуковая абляция. Метод ультразвуковой абляции простаты или HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) - терапия в качестве самостоятельного метода может применяться у пациентов с локализованным раком простаты (T1-2), а в сочетании с гормональной терапией - и у пациентов с распространенными и метастатическими формами заболевания. Положительными моментами является отсутствие повреждения кожных покровов

тела, проведение лечения в одну сессию, возможность точного дозирования повреждающего действия, постоянной визуализации лечебного процесса, повторения процедуры при неудаче лечения, а также выполнения лечения у пациентов с рецидивом заболевания после проведения радикальной простатэктомии и лучевой терапии. Одним из свойств метода, отличающим его от других, является его малая инвазивность, позволяющая применять его у пожилых пациентов с сопутствующей патологией.

Показаниями к выполнению метода служат:

- локализованный рак простаты (T1-T2) ;
- рецидив после радикальной простатэктомии, лучевой терапии;
- местнораспространенный и генерализованный рак простаты в сочетании с гормональной терапией.

Противопоказания делятся на абсолютные и относительные.

К абсолютным мы относим: ректальный свищ в анамнезе, стеноз, ампутацию прямой кишки.

К относительным: объем простаты более 40 см³, кальцинаты простаты, выраженную инфравезикальную обструкцию.

Для уменьшения объема предстательной железы, устранения инфравезикальной обструкции и удаления камней железы предварительно производится трансуретральная резекция простаты.

Цель исследования

Целью нашего исследования является улучшение результатов лечения рака предстательной железы путем анализа частоты и выраженности недержания мочи как одного из осложнений HIFU-терапии.

Материалы и методы

В исследование включен 151 пациент, пролеченный методом HIFU на базе Самарского областного клинического онкологического диспансера, у которых имелась различной степени недержание мочи. Всем больным были проведены сеансы HIFU-терапии на системе «Аблатерм» (EDAP, Франция). При этом в целях профилактики недержания мочи у пациентов апикальный отдел предстательной железы оставался без воздействия HIFU на протяжении 5-6 мм. Пациенты были разделены на две группы: с недержанием мочи – 89 пациентов, с отсутствием недержания – 62 пациента.

Степень недержания мочи мы оценивали по количеству используемых прокладок за сутки. При первой степени их количество не превышает одной в сутки, при второй - 2-4, при третьей - более 4 прокладок в сутки. Мы проанализировали пациентов по возрасту, объему простаты перед HIFU, объему простаты во время проведения HIFU, трансуретральной резекции простаты перед HIFU, соотношению резецируемого объема к исходному объему простаты, при TUR предстательной железы перед HIFU.

Для оценки влияния факторов на развитие недержания мочи рассчитаны коэффициенты парной R_{xy} и множественной корреляции $R_{xxx...y}$, характеризующие степень тесноты связи между величинами [1,5].

Для оценки значимости коэффициентов корреляции привлечены процедуры проверки статистических гипотез [3,5]. Процедура проверки значимости начинается с формулировки проверяемой гипотезы H_0 и альтернативной H_1 . Например, в рассматриваемом случае $H_0: R=1$ (корреляция имеет место). Тогда альтернативная гипотеза запишется как $H_1: R=0$ (корреляция отсутствует). Оценка значимости коэффициента корреляции производится с помощью статистики F распределения. Если $F_{набл} > F_{крит}$, то нулевая гипотеза H_0 принимается, а альтернативная отвергается, при этом вероятность отвергнуть правильную гипотезу H_0 равна уровню значимости (0,01). Значение статистики F наблюдаемого вычисляется по имеющимся данным, а значение F критического находится по таблицам F распределения с учетом степеней свободы, зависящих от объема выборки и уровня значимости (вероятность отвергнуть правильную гипотезу). Статистическая обработка проводилась на ЭВМ Intel Pentium 4 с использованием программного обеспечения корпорации Microsoft: Microsoft Access 2000, Microsoft Excel 2000, Statistica for Windows и при помощи специально разработанной программы в среде Visual Basic 7.0 for Application, позволяющей рассчитывать коэффициенты корреляции и построить математическую модель риска развития недержания мочи после HIFU.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 68,9 года (от 54 лет до 82 лет). Распределение пациентов по возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1
Распределение пациентов с недержанием мочи по возрасту, пролеченных методом HIFU

Группы	Количество пациентов с недержанием мочи
До 60 лет	14 (15,7%)
От 60 до 70 лет	36 (40,5%)
Старше 70 лет	39 (43,8%)

Распределение пациентов по стадии процесса мы рассматривали только по местному распространению (таблица 2), так как предполагается, что ближайшие и отдаленные метастазы не влияют на развитие недержания мочи после проведения HIFU-терапии.

Таблица 2
Распределение пациентов по местному распространению онкопроцесса у пациентов с недержанием мочи

Распространение онкопроцесса (T)	Количество пациентов
Tis	3 (3,4%)
T1	15 (16,9%)
T2	45 (50,6%)
T3	22 (24,7%)
T4	4 (4,5%)

Распределение пациентов по степени тяжести недержания мочи после HIFU-терапии представлено в таблице 3.

Таблица 3

Распределение пациентов по степени тяжести недержания мочи после HIFU – терапии

Степень недержания	Количество пациентов
1 степень	21 (23,6%)
2 степень	48 (53,9%)
3 степень	20 (22,5%)

Инфравезикальная обструкция до проведения HIFU – терапии у всех пациентов оценивалась по данным УФМ и объему остаточной мочи: среднее значение Q макс – 11,1 мл/с и 130,3 мл соответственно.

У 80 пациентов (89,9%) перед ультразвуковой абляцией для уменьшения объема предстательной железы и уменьшения инфравезикальной обструкции была проведена трансуретральная резекция простаты (ТУР). В этой группе у 7 пациентов ранее выполнена аденомэктомия и у 18 – ТУР предстательной железы. В группе пациентов, которым выполнялась только HIFU-терапия, у 1 пациента – аденомэктомия в анамнезе и у 1 – радикальная простатэктомия; ТУР предстательной железы – у 7. У всех пациентов, которые ранее перенесли операции на предстательной железе, недержания мочи не наблюдалось.

Уретральный катетер удалялся в среднем через 7 (от 5 до 15) дней после воздействия.

После диагностики недержания мочи все пациенты получали комплексную консервативную терапию. Терапию начинали со специальных упражнений, направленных на укрепление мышц тазового дна (упражнения Кегеля) в сочетании с медикаментозными препаратами группы м-Холинолитиков и альфа-адреноблокаторов. При неэффективности применялось физиотерапия – магнитотерапия и электростимуляция на область мочевого пузыря. На фоне проводимой терапии у 5 (5,6%) пациентов отметили улучшение, у 12 (13,5%) пациентов недержание полностью купировано, но у 8 из них отмечено развитие стриктуры уретры, что потребовало оперативного лечения, у 5 уменьшилась степень тяжести недержания мочи. При этом следует отметить развитие стриктуры уретры у 8 пациентов.

На основании проведенного исследования выявлены факторы, влияние которых может привести к развитию недержания мочи у пациентов после HIFU-терапии. Достоверную корреляцию риска развития недержания мочи у пациентов после HIFU-терапии с каким бы то ни было отдельным фактором получить не представилось возможным.

Нами разработана математическая модель прогноза развития недержания мочи после HIFU-терапии, учитывающая совместное влияние наиболее значимых и весомых факторов. В качестве независимых переменных взяты 8 факторов. В качестве зависимой переменной принято развитие недержания мочи.

Всего было использовано 8 признаков ($m=8$).

При исследовании влияния информативных факторов на прогноз развития недержания мочи после HIFU-терапии было использовано уравнение множественной линейной регрессии [2].

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_3x_3 + a_4x_4 + a_5x_5 + a_6x_6 = a_0 + \sum_{j=1}^6 a_jx_j \quad (1)$$

При использовании на практике уравнения необходимо определить значения коэффициентов множественной линейной регрессии (a), для чего воспользовались методом наименьших квадратов.

В результате исследования коэффициент соотношения (1) для ТУР + HIFU = 0,34, для ТУР = 0,68.

Минимальное значение ax получено при отсутствии предшествующих операции на предстательной железе и составило 0,1922. При наличии в анамнезе операций на предстательной железе ax возрастает, соответственно для ТУР=0,3844; аденомэктомии – 0,5766.

При объеме предстательной железы перед HIFU 31-40 см³ значение ax минимально и составляет 0,1063. С уменьшением объема железы ax возрастает и достигает максимального значения при объеме менее 10 см³ – 0,4252.

С возрастом значение ax растет: у пациентов до 60 лет составляет 0,0705; 60-70 лет = 0,141; старше 70 лет = 0,2115.

Развитие инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде также влияет на вероятность развития недержания мочи. Так, при перенесенном пиелонефрите ax = 0,2268, а при его отсутствии ax = 0,4536.

Наличие постоянного дренажа мочевого пузыря также влияет на значение ax , оно минимально у пациентов с эпицистостомой = 0,0565. При дренировании мочевого пузыря постоянным уретральным катетером значение ax возрастает и максимально наблюдается у пациентов с нахождением катетера в мочевом пузыре свыше 15 суток = 0,226.

При отсутствии у пациентов признаков инфравезикальной обструкции, по данным УФМ, значение ax = 0,04; при их развитии = 0,08

Определен коэффициент соотношения ax для шкалы Глиссона: чем ниже дифференцировка опухоли, тем значение ax выше. При высокодифференцированной опухоли ax = 0,0882; умереннодифференцированной = 0,1764; низкодифференцированной = 0,2646.

Определен коэффициент множественной корреляции. Он оказался равным $R_{y.12..m} = 0,70$.

Значение коэффициента корреляции проверено с помощью F распределения ($F_{\text{набл}}=4,558$; $F_{\text{кр}}=2,004$), и определена высокая степень связи между величинами y и $x_1, x_2, \dots, x_m$ [1,3,5].

При помощи разработанной модели, представленной в виде компьютерной программы, возможно оценивать степень риска развития недержания мочи после HIFU-терапии. Так, имея величины коэффициентов $a_0, a_1, \dots, a_m$, найденные по методу наименьших квадратов, для определения прогноза

заболевания достаточно в уравнение линейной регрессии подставить отдельные значения признаков пациента в виде вектора x и вычислить $\hat{y}$ [1,3,5].

Риск развития недержания мочи после HIFU-терапии считается минимальным, если значение $\hat{y}$ менее 1,5 до 2,5; высокий риск развития недержания мочи отмечается, если y менее 0-1,5.

Заключение

Таким образом, применение HIFU для лечения рака предстательной железы вызывает значительное количество осложнений в виде недержания мочи, которое плохо поддается консервативной терапии и снижает качество жизни пациента. Полученные нами результаты говорят о необходимости строгой оценки показаний к этому методу лечения, тщательного отбора пациентов, исключающего признаки обструкции, а также поиска эффективных методов лечения недержания мочи.

В результате исследования определен комплекс независимых прогностических факторов риска развития недержания мочи, который лег в основу математической модели и компьютерной программы для оценки риска развития недержания мочи после HIFU-терапии. Данная программа может быть ис-

пользована для определения вероятности развития заболевания в клинической практике, а также эти данные лежат в основе комплекса мер по профилактике развития недержания мочи после HIFU-терапии.

Список литературы

1. Закс Л. Статистическое оценивание. - М.: Статистика, 1976. - 598 с.
2. Иванов О.А., Сухарев А.Е., Егоров С.Н. Влияние различных факторов на выживаемость онкологических больных // Российский онкологический журнал. - 1997. - №5. - С. 35-38.
3. Мацкевич И.П., Свирид Г.П., Булдык Г.М. Теория вероятностей и математическая статистика. - Минск: Вишэйшая школа, 1996. - 318 с.
4. Ферстер Э., Ренц Б. Методы корреляционного и регрессионного анализа. - М.: Финансы и статистика, 1983. - 302 с.
5. Coggon D., Plannet B., Acheson E.D. Use of Job-exposure matrix in an occupational analysis of lung and bladder cancers, on the basis of death certificates // J. Nat. Cancer Inst. - 1984. - Vol. 72. - №1. - P. 61-65.
6. Siemiatycki J., Dewar R., Nadon L., Gerin M. Energ. Sante // Serv. etud. med. 1995. - Vol. 6. - №3. - С. 470.



Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа»

Анестезиология



Под ред. А.Р. Айткенхеда, Г. Смита, Д.Дж. Роуботама;
пер. с англ. под ред. М.С. Ветшевой

- В книге наглядно и подробно представлены современные сведения по анестезиологии. Особенность книги — сочетание фундаментального и клинического подхода: теоретические сведения излагаются с позиций врача-клинициста, они интегрированы в практикующую анестезиологию. Издание предназначено анестезиологам, студентам старших курсов медицинских вузов, интернам и ординаторам, оно также будет полезно практикующим врачам.

2010 г.

Цена 1668 руб.

Контакты

Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел./факс: (495) 921-39-07, (499) 246-39-47.

Книга-почтой: заказ по тел./факсу: (495) 921-39-07, 228-09-74,

e-mail: bookpost@geotar.ru

Интернет-магазин: www.geotar.ru,
www.medknigaservis.ru

Оптовая продажа. Тел./факс: (495) 921-39-07, (499) 246-39-47,
e-mail: iragor@geotar.ru

Имеются представительства в различных регионах РФ. Узнать о вашем представительстве можно по тел.: 8 (916) 876-90-59.

Розничная продажа. Фирменные магазины в Москве:

НОВЫЙ! м. «Фрунзенская», Комсомольский просп., д. 28 (здание московского дворца Молодежи) вход в магазин со стороны Детского парка. Тел.: 8 (916) 877-06-84;

м. «Коньково», м. «Юго-Западная», ул. Островитянова, д. 1. Тел.: (495) 434-55-29.

м. «Новокосинская», выставка-продажа, ул. Садовническая, дом 9, стр. 4. Офис издательства «ГЭОТАР-Медиа». Тел.: (495) 921-39-07