

## Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы

Ю.Г. Аляев, Г.Е. Крупинов, В.А. Григорян,  
Е.А. Безруков, А.В. Амосов, М.Е. Чалый, Ю.Ф. Брук

Клиника урологии им. Р.М. Фронштейна ММА им. И.М. Сеченова

### HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER

Y.G. Alyaev, G.E. Krupinov, V.A. Grigoryan, E.A. Bezrukov, A.V. Amosov, M.E. Chaliy, Y.F. Brouk

R.M. Fronshtein Urology Clinic, Moscow I.M. Sechenov Medical Academy

**Background.** High intensity focused ultrasound (HIFU) is a method of delivering acoustic energy to a focal point, thus destroying it and causing coagulation necrosis. Repeating the fires, the whole needed volume of organ can be treated without damaging the adjacent tissue.

**Objective.** To establish the clinical efficacy and safety of HIFU in the treatment of prostate cancer on the basis of the authors' 3-year experience in applying this technique.

**Materials and methods.** A total of 101 patients with biopsy-proven prostate cancer (and 2 more patients had only high-grade PIN) have been treated in our clinic using an Ablatherm® device. Seventy-one of them were enrolled in this study. They were followed from sixth months to three years at a regular interval, the follow-up included PSA measurement and control sextant biopsies.

**Results.** The median PSA nadir 1.5P3.0 months after treatment ranged from 0.10 (in the low-risk localized prostate cancer group) to 2.50 ng/mL (in patients with a disseminated process). Negative control biopsies were in 75—80% of patients with localized prostate cancer and in 64—75% of the patients with disseminated process. Of all the patients, 91% underwent transurethral resection of the prostate before HIFU treatment. Such combination improved the efficacy of HIFU and reduced the treatment-related morbidity significantly. Grades 2 and 3 stress incontinence was observed in 1.9 and 0.9% of the patients, respectively. No other severe complications were recorded. Erectile function was preserved in 69.94% of the patients.

**Conclusion.** Our results demonstrated the efficacy and low-associated morbidity of HIFU. HIFU does not exclude other treatment options and is repeatable if needed. HIFU seems to be a valid alternative treatment for patients who are not suitable for radical surgery.

**Keywords.** High-intensity focused ultrasound; HIFU; prostate cancer; Ablatherm.

#### Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает в структуре онкологических заболеваний 4-е место в мире после рака легких, желудка и кожи, в США — 1-е место. В России отмечается значительный рост заболеваемости РПЖ: абсолютный прирост впервые выявленных больных РПЖ за 1993—2003 гг. составил 104,1%, а по темпам ежегодного прироста (24,1%) РПЖ вышел на 1-е место среди всех онкологических заболеваний [1].

Частота выявления РПЖ зависит от возраста: 75% всех случаев заболевания обнаруживается у мужчин старше 65 лет [2]. В таком возрасте у подавляющего большинства пациентов имеется осложненный интеркуррентный фон — сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и т.д. Для таких больных особенно актуальны разработка и внедрение в клиническую практику новых малоинвазивных методов лечения РПЖ, одним из которых и стал высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU — High Intensity Focused Ultrasound).

Идея использования фокусированного ультразвука в лечебных целях не нова. Разработка метода ведется с середины 1950-х годов. В 1954 г.

W.J. Fry доказал возможность использования ультразвука в лечебных целях. Изначально разработки велись для создания способа селективного разрушения ткани головного мозга, что и было опробовано в 1955 г. Метод не получил широкого распространения вследствие необходимости создания обширного дефекта в костях черепа [3].

Внедрение HIFU в клиническую практику стало реальным только в результате научно-технической революции в области материаловедения и компьютерной техники. Появление новых видов пьезоэлектрической керамики сделало реальным создание специального ректального зонда, с помощью которого стали возможными визуализация и фокусирование энергии ультразвука в определенной области в глубине предстательной железы.

#### Принципы лечения фокусированным ультразвуком

Действие фокусированного ультразвука на клетки и ткани обусловлено теплотой, выделяющейся при поглощении акустической энергии, и механическими возмущениями в среде. Оба фактора действуют совместно, однако в зависимости от интенсивности ультразвука и условий воздействия один из них может превалировать над

другим. Точный механизм гибели клеток под воздействием ультразвука до конца не изучен; считается, что основной мишенью разрушающего действия ультразвука являются цитоплазматические мембраны [4].

В клинических испытаниях было показано, что HIFU способен разрушать заданный объем предстательной железы в результате локальной гипертермии, возникающего коагуляционного некроза, не повреждая при этом окружающие ткани [5]. Было также доказано, что применение HIFU не увеличивает вероятность метастазирования из первичного очага [6]. К тому же HIFU может применяться и при местных рецидивах РПЖ как после самого HIFU, так и после других методов лечения, таких как радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия, криоабляция, брахитерапия [7]. Первые клинические испытания HIFU в лечении РПЖ были проведены в 1993 г. А. Gelet в госпитале Edouard Herriot (Лион, Франция).

#### Оборудование для применения hifu

В настоящее время в мире существует только два типа аппаратов для лечения рака простаты методом HIFU: Ablatherm (EDAP TMS S.A., Франция) и Sonablate (Focus Surgery Inc., США). В комплектацию аппарата Ablatherm входят:

- лечебный модуль — операционный стол с электронными блоками внутри корпуса и приспособлениями для контроля за неподвижностью пациента;
- управляющий модуль — компьютерная консоль и программное обеспечение;
- эндоректальный зонд — ультразвуковой сканер с частотой 7,5 МГц, позволяющий получать изображение в продольной и поперечной плоскостях, совмещенный с генератором фокусированного ультразвука (3 МГц, фокусное расстояние 40 мм);
- одноразовые расходные материалы — реагенты к охлаждающей системе для защиты стенки прямой кишки и др.

Этот аппарат позволяет осуществлять всю процедуру лечения без смены зондов, имеет системы контроля за положением пациента и стенки его прямой кишки в реальном времени, что исключает повреждение ректума импульсами HIFU.

Аппарат Sonablate, по данным J. Rewcastle [8], имеет следующие отличия от аппарата Ablatherm:

- располагает только одним генератором УЗИ с частотой 4 МГц, достаточной для абляции, но не оптимальной для сканирования всей области вмешательства;

- требует интраоперационной замены ректальных зондов для пролечивания всего объема предстательной железы;
- не имеет интегрированных систем безопасности, что затрудняет контроль над прецизионностью воздействия на периферические отделы предстательной железы;
- лишен специально оборудованного операционного стола.

#### Материалы и методы

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова за период с октября 2003 г. по октябрь 2006 г. произведено 122 сеанса лечения HIFU 101 больному морфологически доказанным при биопсии РПЖ. По стадиям заболевания пациенты распределились следующим образом.

- Стадия T1—T2 — 61 больной, в том числе по степеням онкологического риска:
  - низкий (ПСА 10 нг/мл, показатель Глисона  $\leq 6$ ) — 19 пациентов (31,1%);
  - умеренный (ПСА 10—20 нг/мл, показатель Глисона 6—7) — 28 пациентов (45,9%);
  - высокий (ПСА > 20 нг/мл, показатель Глисона  $\geq 8$ ) — 14 пациентов (23%).
- Местно-распространенный процесс — 26 пациентов; в том числе:
  - стадия T3a — 16; T3b — 6 пациентов;
  - стадия T4 — 4 пациента.
- Диссеминированный процесс (N+M+) — 14 пациентов.
- Пациенты с высоким риском РПЖ (простатическая интерстициальная неоплазия — ПИН — высокой градации, ПСА > 20 нг/мл, прирост ПСА, повторные биопсии), которым простатэктомия не могла бы быть выполнена — 2 больных.

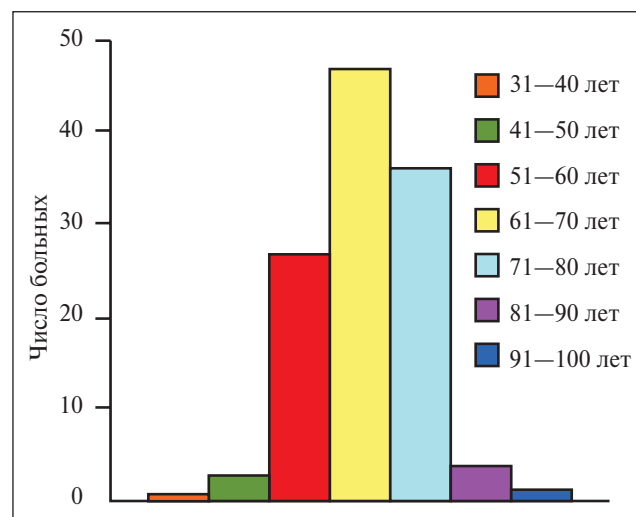


Рис. 1. Распределение пациентов по возрасту

Всем больным проводилось общепринятое обследование, включающее магнитно-резонансную томографию предстательной железы с контрастированием. Больным с местно-распространенным и распространенным процессом параллельно осуществляли гормональную абляцию. Перед сеансом HIFU 92 больным выполнили трансуретральную резекцию простаты (ТУРП).

Объем предстательной железы до лечения составлял от 8 до 62,3 см<sup>3</sup>.

Медиана возраста составила 67 лет, минимальный возраст пациента был 46 лет, максимальный — 81 год (рис. 1).

Показаниями для проведения HIFU-терапии являлись РПЖ локализованных стадий у пациентов с невозможностью выполнения радикальной простатэктомии, местно-распространенный и распространенный процессы в комбинации с гормональной абляцией в виде адъювантной местной терапии, местный рецидив РПЖ (после применения HIFU, радикальной простатэктомии, лучевой терапии). Мы также выполнили HIFU у 2 больных с высоким риском РПЖ.

Противопоказания были следующими:

— выраженный проктит после радиотерапии;

— утолщенная стенка прямой кишки (более 4 мм при ТРУЗИ);

— предшествующие или имеющиеся ректоуретральные фистулы;

— раковая инфильтрация стенки прямой кишки;

— металлические клипсы между предстательной железой и прямой кишкой;

— ампула прямой кишки менее 50 см<sup>3</sup>;

— отсутствие прямой кишки.

В Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова для лечения РПЖ методом HIFU используется аппарат Ablatherm. Пациента укладывают и иммобилизуют в положении на правом боку. Операция проводится под спинальной анестезией на входящем в комплект специально оборудованном операционном столе (рис. 2).

После установки ректального зонда происходит планирование лечения с помощью ультразвукового сканирования. Затем, согласно намеченной программе, начинают процедуру воздействия на ткань предстательной железы высокоинтенсивными ультразвуковыми волнами. В определенной точке, где происходит фокусирование лучей, за 2—3 с температура повышается до 85—100°C,

развивается так называемое элементарное поражение — эллипсовидная область 19—24 мм в длину и около 1,7 мм в диаметре (рис. 3). Длительность импульсов и пауз между ними задается следующим образом: в случае первичного лечения РПЖ — 5 с импульс — 5 с интервал; при рецидиве РПЖ после лечения HIFU — 4,5 с импульс и 5 с паузы; при лечении рецидивов после дистанционной лучевой терапии — импульсы по 4 с с интервалами 7 с.

Повторяя импульсы и перемещая датчик, разрушают весь необходимый объем ткани предстательной железы с опухолью — для этого требуется примерно 400—600 импульсов при среднем перед сеансом HIFU объеме предстательной железы 15—25 см<sup>3</sup>. Вся процедура занимает около 2—3 ч.

Почти всем больным (91% — 92 пациента из 101) перед сеансом HIFU выполняли ТУРП. Это было связано со следующими обстоятельствами:

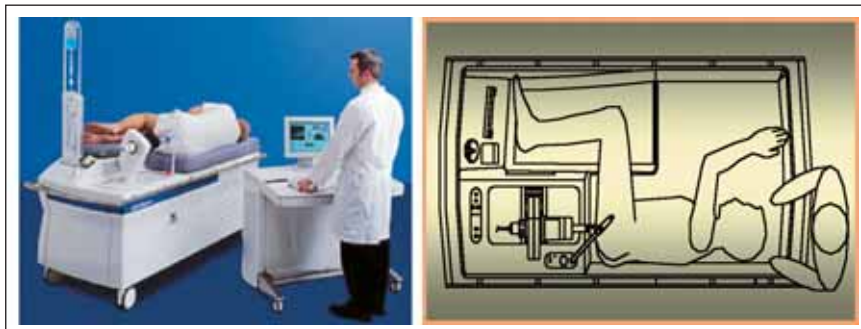


Рис. 2. Положение пациента на операционном столе аппарата Ablatherm

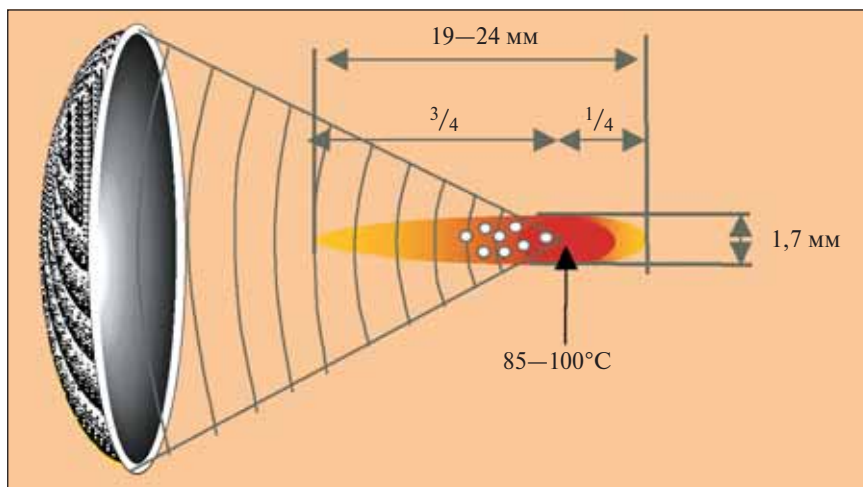


Рис. 3. Генерация элементарного поражения

— ТУРП уменьшает объем предстательной железы, что делает последующую терапию HIFU более радикальной;

— ТУРП позволяет удалить камни простаты (при их наличии), которые могут помешать наведению ультразвука при HIFU;

— предшествующая ТУРП значительно уменьшает сроки восстановления самостоятельного мочеиспускания после HIFU;

— ТУРП является профилактикой рубцовой деформации шейки мочевого пузыря после HIFU.

Целесообразность комбинации ТУРП с HIFU была подтверждена не только в нашей клинике, но и в исследовании G. Vallancien и соавт. [9]. В ходе него были определены достоверное сокращение сроков послеоперационного дренирования мочевого пузыря и уменьшение процента осложнений после лечения, связанных с расстройствами мочеиспускания; при этом ТУРП, предшествовавшая ультразвуковой абляции, не приводила к развитию дополнительных побочных эффектов лечения. Аналогичные данные, подтверждающие обоснованность применения ТУРП перед сеансом HIFU, были получены и в исследовании C. Chaussy и S. Thuroff [10].

После операции проводилась антибактериальная и противовоспалительная терапия, для улучшения мочеиспускания некоторым пациентам назначали  $\alpha$ -адреноблокаторы или холинолитические препараты.

### Результаты

Мы представляем данные 71 больного, которые наблюдаются от 6 мес до трех лет. У всех этих больных проводились динамическое наблюдение за уровнем ПСА и контрольные биопсии предстательной железы через 5–6 мес после сеанса HIFU.

Медиана длительности наблюдения за пациентами составила 88,5–110 нед, максимальный срок — 151 нед (30 мес).

Онкологический контроль осуществляли с помощью определения уровня ПСА в сыворотке крови. В первые дни после сеанса HIFU происходил пик нарастания ПСА, а затем в течение 1,5–3 мес уменьшение его до наименьшего значения (nadir), составившего 0,1 нг/мл. В основном такие значения ПСА отмечены у пациентов из группы низкого онкологического риска; у пациентов с метастатическим поражением медиана nadir

Таблица 1. Результаты лечения HIFU больных с локализованными формами РПЖ (n=46)

| Показатель                                   | низкий    | Риск<br>средний | высокий |
|----------------------------------------------|-----------|-----------------|---------|
| Медиана исходного ПСА, нг/мл                 | 7,0       | 10,5            | 22      |
| Медиана nadir ПСА, нг/мл                     | 0,1       | 0,25            | 0,5     |
| Медиана ПСА в настоящее время, нг/мл         | 0,15      | 0,4             | 1,8     |
| Медиана времени достижения nadir ПСА, нед    | 9         | 10              | 12      |
| Негативные биопсии после 1-го сеанса HIFU, % | 80        | 75              | 75      |
| Повторные HIFU, %                            | 20        | 18,75           | 16,6    |
| Медиана/максимум наблюдения, нед             | 100,5/151 | 110/151         | 99/149  |

Таблица 2. Результаты лечения HIFU больных с распространенными формами РПЖ (n=25)

| Показатель                                   | T3 а      | T3в—T4 | N+/M+    |
|----------------------------------------------|-----------|--------|----------|
| Медиана исходного ПСА, нг/мл                 | 15,7      | 27,9   | 31,45    |
| Медиана nadir ПСА, нг/мл                     | 0,15      | 0,8    | 2,5      |
| Медиана ПСА в настоящее время, нг/мл         | 1,25      | 2,5    | 11,5     |
| Медиана времени достижения nadir ПСА, нед    | 6         | 7      | 9        |
| Негативные биопсии после 1-го сеанса HIFU, % | 75        | —      | 64       |
| Повторные HIFU, %                            | 16,6      | —      | —        |
| Медиана/максимум наблюдения, нед             | 103,5/150 | 75/110 | 88,5/124 |

ПСА составила не менее 2,5 нг/мл. Наибольшая радикальность операций была достигнута у пациентов из группы низкого онкологического риска — процент отрицательных биопсий после одного сеанса HIFU достигал 79 (табл. 1, 2).

Для оценки динамики изменения кровотока в предстательной железе после HIFU в методы контрольного обследования пациентов была включена эходоплерография (рис. 4). Были выявлены отсутствие сосудистого рисунка при цветном доплеровском картировании и увеличение простаты в объеме на 60% от исходного. Уменьшение объема простаты происходило в среднем с 20-го дня послеоперационного периода и продолжалось в течение 4 мес, достигая в среднем 40% от первоначального объема.

#### Осложнения и нежелательные эффекты лечения hifu

Осложнения и нежелательные эффекты, возникавшие после лечения HIFU, мы приводим в сравнении с данными S. Thuroff и C. Chaussy [11], полученными в результате одного из наиболее крупных исследований, посвященных осложнениям применения HIFU в лечении РПЖ (табл. 3). Авторы отмечают, что с введением новых систем безопасности и контроля за проведением сеанса HIFU на аппаратах фирмы EDAP частота встречаемости и степень выраженности осложнений снижались, а наиболее тяжелые из них, такие как ожог стенки прямой кишки, образование ректоуретральных фистул, выраженная гематурия, встречались только при использовании первого прототипа аппарата Ablatherm, обладавшего значительно более несовершенными техническими характеристиками, чем современные аппараты [11].

Воспалительные изменения нижних мочевых путей отмечены у 14,8% пациентов, проходивших

лечение HIFU в нашей клинике. Всем больным проводилась превентивная антибактериальная и противовоспалительная терапия в течение 1 мес после лечения, однако у этих больных возникали явления уретропростатита, эпидидимита, что требовало более длительной и массивной антибиотикотерапии. Более трети из этих пациентов имели неудовлетворительные показатели мочеиспускания, что потребовало установки цистостомы в процессе лечения.

В ходе Европейского многоцентрового исследования (ЕМИ) такие осложнения были выявлены у 13% пациентов, по поводу чего проводилась стандартная антибактериальная терапия [12].

В исследовании X. Rebillard и соавт., проведенном у 242 пациентов с минимальным сроком послеоперационного наблюдения в течение 1 года, данное осложнение отмечалось у 1,4% из 138 пациентов, прошедших лечение в соответствии с современными стандартами, и у 4,8% больных, которым процедура выполнялась на прототипе аппарата до 1999 г. [13].

Бессимптомное воспаление в исследовании L. Poissonnier и соавт. [14] (120 пациентов) определяли путем систематических бактериологических исследований мочи. В течение месяца всем пациентам проводилась превентивная антисептическая терапия.

Задержка мочеиспускания в ближайшем послеоперационном периоде встречается в 100% наблюдений. Она возникает вследствие отека ткани предстательной железы, объем которой в это время увеличивается на 50—70%. Комбинация ТУРП + HIFU, по данным нашей клиники, значительно ускоряет (по сравнению с использованием только HIFU) восстановление мочеиспускания в послеоперационном периоде и, следовательно, уменьшает процент воспалительных осложнений



Рис. 4. Эходоплерограммы предстательной железы.

*а — до сеанса HIFU: кровоток определяется во всех разделах; б — спустя 7 дней после сеанса HIFU: отсутствие кровотока и увеличение объема железы на 63%; в — спустя 7 мес после сеанса HIFU: определяются участки склероза, отсутствие кровотока, уменьшение объема железы до 47% от исходного*

Таблица 3. Осложнения (в %) лечения РПЖ с помощью HIFU на аппарате Ablatherm

| Осложнения                                                        | Клиника урологии ММА им. И.М. Сеченова, 2006 (n=103) | S. Thuroff и C. Chaussy [11] (n=315) |
|-------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Смерть (интраоперационная и в течение 3 мес после операции)       | 0                                                    | 0                                    |
| Неотложные хирургические вмешательства после HIFU                 | 0                                                    |                                      |
| Ректоуретральные фистулы                                          | 0                                                    | 1,3 (n=4)*                           |
| Ожог стенки прямой кишки                                          | 0                                                    | 20,6 (n=65)*                         |
| Выраженная гематурия                                              | 0                                                    | 15,2 (n=48)*                         |
| Переливание крови                                                 | 0                                                    | 0                                    |
| Недержание мочи:                                                  |                                                      |                                      |
| I степени (27 дней)                                               | 2,9 (n=3)                                            | 9,8                                  |
| II степени (32 дня)                                               | 1,9 (n=2)                                            | 1,6                                  |
| III степени                                                       | 0,9 (n=1)                                            | 0,95 (n=3)                           |
| Воспалительные изменения нижних мочевых путей                     | 14,8                                                 | 24,8                                 |
| Склероз шейки мочевого пузыря (рубцовая деформация)               | 8,9                                                  | 3,5                                  |
| Нежелательные эффекты                                             |                                                      |                                      |
| Временная задержка мочеиспускания вследствие отека ткани простаты | 100                                                  | 100                                  |
| Незначительная боль в промежности                                 | 8,7                                                  | 9,2                                  |
| Отхождение некротически измененных фрагментов                     | 10,6                                                 | 7,6                                  |
| Отсутствие эякуляции                                              | 94                                                   | 100                                  |
| Полная эректильная дисфункция                                     | 31,06 (n=32)                                         | 23,8 (n=75)                          |

\* Данные о пациентах, получавших лечение на прототипе аппарата Ablatherm. После внедрения современного аппарата с системами безопасности (1999) указанные осложнения не наблюдались.

(табл. 4). Дренирование мочевого пузыря у 89% пациентов осуществлялось с помощью уретрального катетера.

Восстановление мочеиспускания после применения сочетания HIFU с ТУРП происходило в среднем через 6 дней, после только HIFU — в среднем через 24 дня.

G. Vallancien и соавт. [9] исследовали применение HIFU с ТУРП у 30 пациентов. Все больные после операции отмечали улучшение состояния по шкале IPSS; только у двух из них показатели не превысили 12 баллов. Половина пациентов испытывала императивные позывы на мочеиспускание, которые устранились в течение 3 нед. У 75% больных резекция простаты вызывает умеренную гематурию, но не увеличивает частоту возникновения недержания мочи (3,3% I степени, длительностью до года). После лечения 88% пациентов были удовлетворены качеством жизни, связанным с расстройствами мочеиспускания (IPSS, QoL), по сравнению с 63% до лечения.

В исследовании C. Chaussy и S. Thuroff [10] комбинация ТУРП с HIFU снижала и частоту необходимости в повторных операциях по поводу

обнаружения «остаточного» рака с 25 до 4%. Это же подтверждается и нашими исследованиями. Длительная задержка мочеиспускания наблюдалась в 6,9% случаев. Длительность дренирования мочевого пузыря после сочетанного лечения составила в среднем 7 дней против 40 дней после исключительно HIFU [10].

Образование уретроректальных свищей не встречалось у пациентов, проходивших лечение HIFU в Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова. В ходе ЕМИ такое осложнение трансректального применения HIFU явилось самым серьезным и развилось лишь у 1,25% пациентов (5 из 400 больных, участвовавших в исследовании) [12].

Таблица 4. Динамика максимальной скорости мочеиспускания (Q<sub>max</sub>, мл/с)

| Лечение     | Через 2 нед     | Через 1 мес     |
|-------------|-----------------|-----------------|
| ТУР + HIFU  | 8,3—22,1 (14,3) | 9,5—28,6 (19,6) |
| Только HIFU | 6,1—12 (7,2)    | 8—15 (10,0)     |

**Примечание.** Данные представлены как крайние значения (медиана).

В случаях первичного лечения локализованных форм РПЖ риск этого осложнения, как и ожогов стенки прямой кишки, был сведен к нулю с помощью внедрения систем безопасности, особенно постоянного контроля за расстоянием между излучателем и стенкой прямой кишки, и охлаждения стенки ректума с помощью циркулирующей охлаждающей жидкости [11, 15]. Вероятность развития такого осложнения сохраняется в случаях, когда HIFU применяется после лучевой терапии. Из пяти больных, о которых сообщается в ЕМИ, 2 наблюдались еще до начала использования охлаждающей системы, у двух пациентов толщина стенки прямой кишки превышала 6 мм, что в настоящее время является одним из противопоказаний к применению HIFU; еще 1 случай возник при слишком раннем повторном лечении больного (спустя 2 мес). Лечение данного осложнения состояло в дренировании мочевого пузыря у трех пациентов, инъекции коллагена в одном наблюдении и хирургической коррекции у одного больного. После стандартизации метода данное осложнение не встречалось [11, 13].

В исследовании A. Blana и соавт. [16] ректотрансуретральный свищ во время повторного сеанса HIFU-терапии обнаружен у 1 больного с гемиколэктомией и рецидивами анальных свищей в анамнезе.

Такие рубцовые изменения, как стриктуры простатической части уретры или склероз шейки мочевого пузыря, в разные сроки после сеанса HIFU развились у 8,9% пациентов, проходивших лечение HIFU в Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова. Всем больным было выполнено трансуретральное оперативное пособие. Из девяти больных, которым не выполнялась ТУРП перед сеансом HIFU, у четырех развилось это осложнение.

По данным X. Rebillard и соавт. [13], с началом применения комбинации ТУРП и HIFU подобные осложнения отмечаются значительно реже (9% против 26% после исключительно HIFU). Методом лечения этих осложнений является рассечение шейки мочевого пузыря и трансуретральная резекция. В отдаленном послеоперационном периоде стриктуры были выявлены у 3,6% пациентов и устранены уретротомией.

Недержание мочи I степени развилось у 6,9% наших пациентов, II степени — у 2% (2 пациента) и III степени — только у одного больного (1%).

X. Rebillard и соавт. [13] показали, что риск развития данного осложнения не увеличивается при применении сочетания ТУРП и HIFU: не наблюдалось ни одного случая недержания III сте-

пени, а частота развития недержания I—II степеней уменьшается с 20 до 13%.

В ходе ЕМИ недержание мочи I и II степеней встречалось в 10,6 и 2,5% случаев соответственно, когда комбинация с ТУРП не проводилась. Эти умеренные формы устранялись либо самостоятельно, либо после физиотерапевтических процедур. Недержание мочи III степени наблюдалось у 6 (1,5%) пациентов; лечение в одном случае заключалось в тренировке мочевого пузыря, еще в одном — в инъекции коллагена и в четырех случаях — в установке искусственного сфинктера [12].

X. Rebillard и соавт. [13] сообщают о развитии недержания мочи у 7,9% из 138 пациентов, прошедших лечение в соответствии с современными стандартами, по сравнению с 22% у пациентов, в лечении которых использовался прототип аппарата. Недержание I степени встречалось в 6,5% случаев против 13,4%, II степени — в 1,4% против 6,7%, III степени — 0 против 3,8%. У 8% пациентов отмечались императивные позывы на мочеиспускание.

Хроническая промежностная боль является следствием невралгии внутреннего полового нерва, усиливается в сидячем положении. Спонтанно исчезает по прошествии 3—4 мес. Возникла только у одного пациента (1%) из числа лечившихся с помощью HIFU в Клинике урологии ММА им. И.М. Сеченова.

В исследовании X. Rebillard и соавт. это осложнение наблюдалось у 1,4% пациентов, проходивших лечение согласно модернизированным стандартам, по сравнению с 1,9% из числа больных, пролеченных на прототипе современного аппарата [13].

Эректильная дисфункция после лечения HIFU развилась у 62,5% пациентов Клиники урологии ММА им. И.М. Сеченова. Следует отметить, что у половины этих больных степень выраженности эректильной дисфункции уменьшалась пропорционально времени после операции.

У 100% пациентов, подвергающихся тотальной абляции предстательной железы, наблюдается утрата эякуляции [11].

В исследовании L. Poissonnier и соавт. [14] эректильную функцию оценивали с помощью специального опросника. До начала лечения 70 пациентов из 120 достигали эрекции, достаточных для пенетрации; после лечения HIFU 36% из них сохраняли такую способность. В исследовании X. Rebillard и соавт. [13] у 66% пациентов, не имевших до лечения проблем с потенцией (75 из 242, принимавших участие в исследовании), после лечения развилась эректильная дисфункция.

Таблица 5. Эффективность HIFU при РПЖ (по [17])

| Показатель                                      | L.Poissonnier<br>(2003)                                                                         | C.Chaussy, S.Thuroff<br>(2003)                                                                                                                                               | S.Thuroff<br>(2000)                                                                               | G.Vallancien<br>(2004)                                                     | A.Gelet<br>(2004)                                                                                                      | A.Blana<br>(2004)                                                                         | Ю.Г.Аляев<br>(2006)                                                                                       |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Период включения, годы                          | 1993—2002                                                                                       | 1996—1999                                                                                                                                                                    | 1995—1999                                                                                         | 1999—2001                                                                  | 1997—2002                                                                                                              | 1997—2002                                                                                 | 2003—2006                                                                                                 |
| Число больных                                   | 120                                                                                             | 271 (96 <sup>a</sup> , 175 <sup>b</sup> )                                                                                                                                    | 402                                                                                               | 30 (ТУР 22,<br>инцизия шейки 8)                                            | 71 <sup>c</sup>                                                                                                        | 146                                                                                       | 101                                                                                                       |
| Стадия (% больных)                              | T1b—c (50,8),<br>T2 (49,2)                                                                      | T1—2N0—xM0                                                                                                                                                                   | T1N0M0                                                                                            | T1—T2N0M0                                                                  | T1 (21,1 <sup>d</sup> ),<br>T2 (39,5 <sup>d</sup> ),<br>T3 (21,1 <sup>d</sup> ),<br>Tx (18,3 <sup>d</sup> )            | T1—T2N0M0                                                                                 | T1—T4N0—<br>xM0—x                                                                                         |
| Возраст, годы                                   | 71,2±5,34                                                                                       | 65,8±7,6 <sup>a</sup><br>68,4±6,8 <sup>b</sup>                                                                                                                               | 69,3±7,1                                                                                          | Медиана<br>72 (61—79)                                                      | 67±5,86                                                                                                                | 66,9±6,7                                                                                  | Медиана<br>67 (46—81)                                                                                     |
| Объем предстательной<br>железы, см <sup>3</sup> | 33,6±16,5                                                                                       | 21,7±6,8 <sup>a</sup><br>20,5±9,8 <sup>b</sup>                                                                                                                               | 28±13,8                                                                                           | Медиана<br>30 (11—45)                                                      | 21,4±11,1                                                                                                              | 23±7,7                                                                                    | Медиана<br>28 (8—62,3)                                                                                    |
| Исходный уровень<br>ПСА, нг/мл                  | ≤10                                                                                             | ≤15<br>(8,6±3,2 <sup>a</sup> )<br>8,0±3,4 <sup>b</sup>                                                                                                                       | 10,9±8,7                                                                                          | ≤10;<br>медиана<br>7 (1—10)                                                | На момент<br>диагноза<br>20,4 (3,5—60);<br>минимум после<br>лучевой терапии<br>1,46 (0,0—4,3);<br>до HIFU<br>7,73±8,10 | <15 (7,6±3,4)                                                                             | Медиана<br>4,7                                                                                            |
| Показатель Глисона<br>(% больных)               | 2—6 (64,6),<br>7—10 (35,4)                                                                      | 2—6 (69,8 <sup>a</sup> , 74,3 <sup>b</sup> )<br>7 (26,0 <sup>a</sup> , 21,7% <sup>b</sup> )<br>8—10 (4,2 <sup>a</sup> , 4,0 <sup>b</sup> )                                   | 2—4 (13,2),<br>5—7 (77,5),<br>8—10 (9,3)                                                          | Медиана<br>6 (4—7)                                                         | 2—6 (33,8 <sup>c</sup> ),<br>7 (18,3 <sup>c</sup> ),<br>8—10 (47,9 <sup>c</sup> )                                      | ≤7 (5±1,2)                                                                                | Медиана<br>6 (2—8)                                                                                        |
| Факторы прогноза                                | —                                                                                               | Низкий риск —<br>38,5% <sup>a</sup> , 40,6% <sup>b</sup> ;<br>умеренный —<br>57,3% <sup>a</sup> , 54,3% <sup>b</sup> ;<br>высокий —<br>4,2% <sup>a</sup> , 4,0% <sup>b</sup> | Низкий —<br>28,4%;<br>умеренный —<br>48,0%;<br>высокий —<br>23,6%                                 | —                                                                          | Время до<br>рецидива 38,5<br>(6—120) мес,<br>в 30% случаев<br>гормонотерапия<br>отменена до HIFU                       | —                                                                                         | При локали-<br>зованном<br>процессе:<br>низкий риск<br>— 31,1%,<br>умеренный<br>— 45,9%,<br>высокий — 23% |
| Среднее время<br>наблюдения, мес                | 27 (3—96)                                                                                       | 18,7±12,1 <sup>a</sup><br>10,9±6,2 <sup>b</sup>                                                                                                                              | 407,3 дня                                                                                         | 20 (3—38)                                                                  | 14,8 (6—86)                                                                                                            | 22,5 (4—62)                                                                               | Медианы от<br>88,5 до 110 нед                                                                             |
| Критерии<br>исследования                        | Биопсия,<br>ПСА<br>каждые 3 мес.<br>Рецидив —<br>при повы-<br>шении ПСА<br>в трех<br>измерениях | Биопсия,<br>минимальный<br>уровень<br>и время<br>стабильности<br>ПСА, IPSS,<br>QOL,<br>осложнения                                                                            | Секстантная<br>биопсия,<br>ПСА                                                                    | Биопсия<br>1 раз в год,<br>ПСА,<br>IPSS,<br>QOL,<br>сексуальная<br>функция | Секстантная<br>биопсия,<br>ПСА<br>1 раз<br>в 3 мес при<br>повышении<br>его уровня                                      | Секстантная<br>биопсия на 3,<br>12, 24-м<br>месяцах,<br>ПСА<br>каждые 3 мес,<br>IPSS, QOL | ПСА и эхо-<br>доплеро-<br>графия —<br>каждые 3 мес;<br>биопсия<br>через 6 мес,<br>осложнения              |
| Негативная<br>биопсия, %                        | 86                                                                                              | 87,7 <sup>a</sup> ,<br>81,6 <sup>b</sup>                                                                                                                                     | Общая<br>частота 87,2;<br>группа низкого<br>риска — 92,1;<br>умеренного — 8,4;<br>высокого — 82,1 | 80                                                                         | 80                                                                                                                     | 93,4                                                                                      | Группа<br>низкого риска<br>— 80,<br>умеренного<br>— 75,<br>высокого — 75                                  |
| Минимальный<br>уровень ПСА                      | 0,49±0,91                                                                                       | Медиана<br>0,0 <sup>a</sup> , 0,0 <sup>b</sup>                                                                                                                               | Средний<br>1,8 (0—27),<br>медиана 0,6                                                             | Медиана<br>0,9                                                             | Средний<br>1,97±4,58<br>(медиана 0,20)                                                                                 | Медиана 0,07;<br>медиана через<br>22 мес 0,15                                             | Медиана<br>через<br>3 мес 0,26                                                                            |
| Время стояния<br>катетера, дни                  | Уретральный<br>— 11 <sup>a</sup> , 6 <sup>b</sup>                                               | Цистостома<br>— 40 <sup>a</sup> , 7 <sup>b</sup>                                                                                                                             | —                                                                                                 | Уретральный<br>— 2                                                         | Уретральный<br>— 5 (2—46)                                                                                              | Цистостома<br>12,7 (1—59);<br>ТУР после<br>HIFU — 12%                                     | Уретральный<br>— 6 <sup>b</sup> ,<br>цистостома<br>— 24 <sup>a</sup>                                      |

**Примечание.** а — HIFU в качестве монотерапии, б — ТУРП и HIFU, с — у всех больных был местный рецидив после лучевой терапии, д — до лучевой терапии, е — до HIFU.

В целом в случае тотальной абляции предстательной железы по поводу локализованного РПЖ эректильная дисфункция развивается у 60—70% пациентов. Если в ходе лечения сохранялись сосудисто-нервные пучки с нервами, контролирующими эрекцию, частота развития такого осложнения снижалась до 20—30%, однако на 15% возрос риск необходимости повторного сеанса HIFU-терапии по поводу «остаточного» рака, выявляемого в ходе контрольных биопсий [13].

#### Обсуждение

Исследования демонстрируют эффективность местного применения HIFU в лечении РПЖ. Отсутствие большого числа побочных эффектов и осложнений, короткий период госпитализации и возможность излечения делают HIFU методом выбора у пациентов, которым простатэктомия не может быть выполнена или сопряжена с большим риском. Преимущества этого метода перед другими малоинвазивными методиками заключаются не только в высоком проценте безрецидивного течения, но и в возможности повтора при местном рецидиве или выполнении иного вида лучевого лечения.

Отсутствие серьезных осложнений и низкий процент нежелательных эффектов после HIFU-

терапии позволяют применять этот метод у некоторых пациентов с ПИН высокой градации и высоким риском РПЖ.

Для сравнения полученных нами данных приводим результаты клинических исследований применения HIFU в Европе (табл. 5—7).

#### Заключение

Таким образом, при помощи HIFU уролог:

- добивается некроза предстательной железы с минимальным повреждением окружающих тканей и минимальными побочными эффектами;
- имеет возможность ранней оценки эффективности лечения и прогноза в случае рецидива;
- в случае рецидива РПЖ может повторить сеанс HIFU или прибегнуть к иному виду лечения;
- имеет возможность лечения опухолей всех стадий.

Несомненно, применение HIFU представляет большой интерес как для практикующих урологов, так и для пациентов, страдающих РПЖ. Необходимо дальнейшее изучение этой технологии с оценкой отдаленных результатов лечения.

Таблица 6. Эффективность стандартных методов лечения локализованного РПЖ (по [17])

| Вид лечения                    | Kupelian<br>(2002; n=1682)                             | Kuban<br>(2003; n=4839)                                   | Potters<br>(2004; n=1819)                               | Dearnaley<br>(2005; n=126)                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| ДЛТ (согласно критериям ASTRO) | Без БХР 70% при сроке наблюдения 8 лет                 | Без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (61% при СОД>70Гр) | Без БХР 77% при сроке наблюдения 7 лет                  | Без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (59% при СОД 64Гр, 71% при СОД 74Гр) |
| Радикальная простатэктомия     | Без БХР 72% при сроке наблюдения 8 лет (ПСА<0,2 нг/мл) | —                                                         | Без БХР 79% при сроке наблюдения 7 лет (ПСА<0,2 нг/мл)  | —                                                                           |
| Брахитерапия                   | —                                                      | —                                                         | Без БХР 74% при сроке наблюдения 7 лет (критерии ASTRO) | —                                                                           |

**Примечание.** ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, БХР — биохимический рецидив, СОД — суммарная очаговая доза, ASTRO — American Society of Therapeutic Radiology and Oncology (Американское общество лечебной радиологии и онкологии).

Таблица 7. Эффективность локальных методов «спасительного лечения» после дистанционной лучевой терапии при РПЖ (по [17])

| Показатель                       | Радикальная простатэктомия<br>(Amling et al.) | Криотерапия<br>(Chin et al.) | Брахитерапия<br>(Grado et al.) | HIFU<br>(A.Gelet et al.) |
|----------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Число больных                    | 108                                           | 118                          | 37                             | 71                       |
| Без биохимического рецидива, %   | 43                                            | 40                           | 34                             | 38                       |
| Недержание мочи, %               | 51                                            | 20                           | 6                              | 22                       |
| Повреждение прямой кишки, %      | 6                                             | 3,3                          | 6                              | 6                        |
| Склероз шейки мочевого пузыря, % | 21                                            | 8,5                          | 14                             | 17                       |

Литература

1. Братчиков О.И., Ильченко В.А., Шумакова Е.А. и др. Некоторые аспекты диагностики и лечения рака предстательной железы. Материалы I конгресса РООУ. 4—5 октября 2006 г., Москва.
2. Лопаткин Н.А., Сивков А.В., Аполихин О.И. и др. Рак предстательной железы (компакт-диск). НИИ урологии Минздрава РФ, 2002.
3. Kremkau F.W. Cancer therapy with ultrasound: a historical review. J Clin Ultrasound 1979;7:287—300.
4. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. М., Изд-во МГТУ им. Баумана; 2005.
5. Chapelon J.Y., Margonari J., Vernier F. et al. In vivo effects of high-intensity ultrasound on prostatic adenocarcinoma Dunning R3327. Cancer Res 1992;52:6353—7.
6. Oosterhof G.O.N., Cornel E.B., Smits G.A.H.J. et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. Eur Urol 1997;32:91—5.
7. Azzouz H. HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer. EAU-EBU Update Series 2006;4:62—70.
8. Rewcastle J.C. High Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer: 2006 Technology and Outcome Update. Available from: <http://www.hifu.ca/pdf/Rewcastle%202006%20HIFU%20Update.pdf>
9. Vallancien G., Prapotnich D., Cathelineau X. et al. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study. J Urol 2004;171(6 Pt 1):2265—7.
10. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection. Curr Urol Rep 2003;4(3):248—52.
11. Thuroff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events. Molec Urol 2000; 4(3): 183—7; discussion 189.
12. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G. et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. J Endourol 2003;17(8):673—7.
13. Rebillard X., Gelet A., Davin J.L. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. J Endourol 2005;19(6):693—701.
14. Poissonnier L., Gelet A., Chapelon J.Y. et al. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA <or + 10ng/ml]. Prog Urol 2003;13(1):60—72.
15. Teillac P. et al. Treatment of localized disease. High-intensity focused ultrasound (HIFU). Prostate cancer. 2nd international consultation on prostate cancer. 1999 June 27—29, Paris. p. 306—10.
16. Blana A., Walter B., Rogenhofer S., Wieland W.F. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. Urology 2004;63(2):297—300.
17. Chaussy C., Thuroff S., Rebillard X., Gelet A. High-intensity focused ultrasound: the insight on the technology. Nat Clin Pract Urol 2005;2(4):191—8.
18. Ablatherm®. High Intensity Focused Ultrasound treatment for localized prostate cancer. 2006. Available from: [www.edap-hifu.com](http://www.edap-hifu.com)

## Прогноз статуса хирургического края после радикальной позадилоной простатэктомии на основании данных биопсии простаты

С.Б. Петров, С.А. Ракул, Р.В. Новиков, Р.А. Елоев

Кафедра урологии Военно-медицинской академии

### PREDICTION OF THE STATUS OF A SURGICAL EDGE AFTER RADICAL RETROPUBIC PROSTATECTOMY ON THE BASIS OF PROSTATIC BIOPSY DATA

S.B. Petrov, S.A. Rakul, R.V. Novikov, R.A. Yeloyev

Department of Urology, Military Medical Academy

Postoperative progression of prostatic cancer (PC) after radical prostatectomy (RPE) may be caused by a residual tumor that is suggested by the presence of tumor cells in the resection positive surgical edge (PSE), regional and distant metastases.

**Objective.** To reveal the preoperative prognostic factors of PSE occurrence during retropubic RPE in patients with clinically localized PC.

**Subjects and methods.** The incidence of PSE was analyzed in 288 PC patients treated with retropubic RPE between November 1997 and May 2006. The correlation between the results of transrectal multifocal prostatic biopsy and the incidence of PSE was assessed.

**Results.** PSE was detected in 87 (30.2%) of the 288 patients. Single and multiple PSEs were found in 70 (80.5%) and 17 (19.5%) patients, respectively. The commonest site of PSE was the posterolateral prostate surface [n = 26 (37.1%)].

In males who had less than 30.0% positive biopsies, PSE was diagnosed in 10.4% of cases. With the positive columns exceeding 30.0%, it was revealed in 52.5% of cases. In patients with PSE, the mean maximum tumor amount in the biopsy specimen was 84.8% (84.8±5.2%). PSE was detected in 71.1% of the patients with a Gleason grade of 7 or more, whereas in patients with lower grades, it was found in 19.9%. In the groups of patients with positive and negative surgical edges, perineural invasion was identified in 63 (73.3%) and 12 (5.9%) cases, respectively. In patients with PSE, the signs of capsular tumor invasion were detected in 58 (67.4%) cases and in those without PSE it was present in 20 (9.95%) cases only.

**Conclusion.** The incidence of PSE during retropubic RPE was associated with a number of positive columns of over 30.0%, the tumor amount in the biopsy specimen of more than 80.0%, a Gleason grade of 7 or more, capsular and perineural invasion.