

Фокальная терапия рака предстательной железы: селекция пациентов, существующие ограничения и перспективы внедрения в клиническую практику

А.О. Васильев¹, А.В. Говоров¹, А.А. Ширяев¹, С.О. Сухих¹, А.А. Жердев²,
А.В. Шакуров², А.В. Пушкарёв^{2, 3}, Д.И. Цыганов^{2, 3}, Д.Ю. Пушкарёв¹

¹кафедра урологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России; Россия, 127473 Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1;

²Научно-исследовательский институт энергетического машиностроения ФГБОУ ВО «Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана»; Россия, 105005 Москва, Лефортовская набережная, 1;

³кафедра медицинской техники ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Александр Олегович Васильев alexvasilyev@me.com

Фокальная терапия является перспективным вариантом лечения локализованного рака предстательной железы у пациентов низкого и промежуточного риска. Сочетание минимальной инвазивности, контроля над заболеванием и возможности проведения повторного лечения в случае рецидива позволило значительно повысить интерес к фокальной терапии. Однако до окончательного ее внедрения в клиническую практику еще предстоит преодолеть ряд существенных ограничений, таких как селекция пациентов, визуализация очагов опухоли, выбор метода воздействия и планирование хода операции, а также разработка протокола последующего наблюдения. Результаты проведенных исследований показывают, что фокальная терапия оказывает минимальное воздействие на качество жизни пациента, вместе с тем ее онкологическую эффективность еще предстоит оценить по сравнению с радикальными методами лечения.

Ключевые слова: фокальная терапия, рак предстательной железы, селекция пациентов, онкологическая эффективность, качество жизни

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-4-55-63

Focal therapy of prostate cancer: patient selection, current limitations, and perspective of introduction into clinical practice

A.O. Vasilyev¹, A.V. Govorov¹, A.A. Shiryayev¹, S.O. Sukhikh¹, A.A. Zherdev²,
A.V. Shakurov², A.V. Pushkarev^{2, 3}, D.I. Tsiganov^{2, 3}, D.Yu. Pushkar¹

¹Urology Department, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 20 Delegatskaya St., Moscow 127473, Russia;

²Power Engineering Research Institute, Bauman Moscow State Technical University;
1 Lefortovskaya Naberezhnaya, Moscow 105005, Russia;

³Department of Medical Equipment, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia;
Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia

Focal therapy is a promising option for localized prostate cancer treatment in low and intermediate risk patients. The combination of minimal invasiveness, disease control and the possibility of re-treatment in case of recurrence have significantly increased interest in focal therapy. However, before the final introduction of focal therapy into clinical practice, a number of significant limitations have yet to be overcome, such as patient selection, visualization of target, the choice of the treatment modality and the surgery planning, as well as the development of a follow-up protocol. Studies have shown that focal therapy has minimal impact on the quality of life, but its oncological effectiveness has yet to be evaluated in comparison with radical methods of treatment.

Key words: focal therapy, prostate cancer, patient selection, oncological efficacy, quality of life

Введение

К концу 2016 г. в России было зарегистрировано 38 812 новых случаев заболевания раком предстательной железы (РПЖ), что практически в 2,5 раза больше, чем в 2005 г. В определенной степени этому способствовало внедрение программ ранней диагностики РПЖ, а также общая

осведомленность и информированность населения. Данный факт, в свою очередь, привел к увеличению числа выявленных случаев заболевания локализованным РПЖ (56,7 % в клинической стадии T1–2) в 2016 г. [1].

Главной задачей любого из существующих методов лечения РПЖ является полное избавление пациента

от заболевания, тем не менее присущий радикальным методам высокий риск развития побочных эффектов может накладывать ограничение на их применение у части больных. Концепция фокальной терапии (ФТ) направлена на минимизацию интра- и послеоперационных осложнений и сохранение качества жизни пациентов при полном контроле над заболеванием. По мнению D.G. Murphy и соавт., предпосылкой к выполнению ФТ является обнаружение основного очага рака (index lesion) — опухоли наибольшего объема, имеющей, как правило, максимальную сумму баллов по шкале Глисона и коррелирующей с риском развития рецидива РПЖ [2]. Эффективное лечебное воздействие на данный участок может привести к полному уничтожению опухолевого очага, предотвращению местного распространения и метастазирования. «Неосновные» очаги опухоли, по мнению S.R. Bott и соавт., чаще имеют высокую дифференцировку, менее агрессивны, склонны к медленному развитию и, как следствие, минимально влияют на риск возникновения рецидива РПЖ [3]. Совокупное использование современных методов диагностики РПЖ, включая выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с картированием и последующей прицельной биопсией предстательной железы (ПЖ), позволяет выявить наличие клинически незначимых участков опухоли и с 90 % вероятностью обнаружить основной очаг [4]. Геномный анализ 30 мужчин, умерших от диссеминированного РПЖ, проведенный W. Liu и соавт., подтвердил, что большинство метастатических опухолей ПЖ возникают из единственной раковой клетки-предшественника [5]. Данный факт укрепил гипотезу о моноклональном происхождении метастазов из основного очага опухоли [6].

В то же время противники теории основного очага опухоли высказывают предположение о том, что «неосновные» очаги также могут иметь высокий метастатический потенциал. По мнению P.C. Boutros и соавт., результаты проведенных исследований демонстрируют высокую гетерогенность геномных механизмов в случае мультифокального РПЖ, что ставит под сомнение эффективность лечения основного очага опухоли [7]. По данным исследования, проведенного M.S. Sabel и соавт., системный ответ организма в ответ на разрушение опухолевых клеток может привести к снижению секреции иммуносупрессивных факторов, индуцированию противоопухолевой иммунной реакции и активации незрелых дендритных клеток, способных уничтожить оставшиеся опухолевые клетки [8].

С момента первой публикации в 2002 г. работы G.M. Onik и соавт. ФТ рассматривают как альтернативный вариант лечения определенной группы мужчин с локализованным РПЖ. [9]. Основными трудностями, препятствующими активному внедрению

в клиническую практику ФТ, на протяжении долгих лет считали низкую диагностическую ценность трансректальной биопсии ПЖ и мультифокальный характер РПЖ [10]. Проведенный E.J. Bass и H.U. Ahmed критический обзор литературы позволил выделить дополнительные ограничения ФТ, среди которых актуальными на сегодняшний день являются проблема визуализации основного очага опухоли и отсутствие достаточного числа рандомизированных контролируемых исследований [11].

В настоящей работе представлен обзор литературы последних лет по ФТ РПЖ, а также собственный опыт клиники урологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова в лечении локализованного РПЖ с помощью фокальной криоабляции. Были проанализированы англоязычные источники, поиск которых проводили по базам данных Embase, Cochrane Library's и Medline (PubMed) за период с января 2007 г. по март 2017 г. с учетом ключевых слов «фокальная терапия», «субтотальная терапия», «гемиабляция», «простата», «лечение», «локализованный рак простаты».

В настоящее время различают ряд методик ФТ в зависимости от источника энергии: 1) криотерапию; 2) высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (high intensity focused ultrasound, HIFU); 3) фотодинамическую терапию (ФДТ); 4) лазерную интерстициальную термотерапию; 5) брахитерапию; 6) необратимую электропорацию; 7) радиочастотную абляцию (см. рисунок).



Методики фокальной терапии по степени встречаемости в литературе (к моменту написания статьи). HIFU (high intensity focused ultrasound) — высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук; PDT (photodynamic therapy) — фотодинамическая терапия; LITT (laser-induced interstitial thermotherapy) — лазериндуцированная интерстициальная термотерапия; IRE (irreversible electroporation) — необратимая электропорация; RFA (radiofrequency ablation) — радиочастотная абляция; TOOKAD® — фотоактивируемый препарат, производный бактериохлорофиллов, используемый при фотодинамической терапии, направленной на сосуды

Focal therapy methods according to their mentions in literature (at the time of article preparation). HIFU — high intensity focused ultrasound; PDT — photodynamic therapy; LITT — laser-induced interstitial thermotherapy; IRE — irreversible electroporation; RFA — radiofrequency ablation; TOOKAD® — photodynamic drug, a derivative of bacteriochlorophylls, used in photodynamic therapy targeting vessels

В рекомендациях Европейской ассоциации урологов 2017 г. ФТ отмечена как перспективный метод лечения, однако ее назначение пациентам может быть проведено только в рамках клинических исследований (уровень доказательности 3, степень рекомендаций А) [12].

Данные систематического обзора 37 исследований, посвященных различным методам ФТ, были представлены М. Valerio и соавт. в начале 2017 г. Авторы проанализировали результаты лечения более 3 тыс. пациентов с РПЖ, перенесших в период с 1995 по 2015 г. ФТ с использованием различных источников энергии. Показано, что несмотря на относительно благоприятный профиль токсичности в краткосрочной и среднесрочной перспективе, онкологическая эффективность ФТ остается недоказанной из-за отсутствия достоверных сравнительных исследований со стандартными методиками лечения, такими как радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия [13].

В то время как исследования, оценивающие эффективность HIFU-терапии, в ряде случаев относятся к проспективным, большинство исследований фокальной криотерапии являются ретроспективными и имеют более продолжительный период последующего наблюдения. Дизайн проведенных в период с 2008 по 2016 г. исследований, характеристика различных групп пациентов, функциональные результаты, а также общая выживаемость при выполнении различных методов ФТ представлена в табл. 1. Из всех существующих методов ФТ криотерапия и HIFU-терапия наиболее изучены. Проведенный обзор показал, что применение ФТ редко приводит к побочным явлениям и оказывает минимальное воздействие на качество жизни, тем не менее существующий ряд значительных ограничений может сдерживать внедрение ФТ в клиническую практику [13].

Скептический настрой в отношении ФТ, по мнению E.J. Bass и H.U. Ahmed [11], объясняется наличием ряда факторов, требующих «уточнения». Так, например, не до конца решен вопрос о мультифокальности и визуализации РПЖ, роли функциональной и онкологической эффективности ФТ среди существующих методов лечения, а также о рандомизированных контролируемых исследованиях.

Переход к сатурационной (≥ 12 –18 биоптатов) биопсии ПЖ позволил выявлять потенциально большее число очагов рака. Тем не менее лишь у 23 % пациентов по данным послеоперационного патогистологического заключения рак действительно является унифокальным или унилатеральным [14]. Для обнаружения мультифокального поражения была предложена трансперинеальная сатурационная биопсия ПЖ, позволяющая выявлять клинически значимый рак путем получения биоптатов через каждые 5 мм с использо-

ванием координатной решетки для брахи- или криотерапии [15]. Эффективность мпМРТ в ходе трансперинеальной биопсии ПЖ была оценена М. Tran и соавт.; в ходе исследования прогностическая ценность ложноотрицательного результата для исключения клинически значимого рака контралатеральной доли составила 91 % [16].

В 2017 г. группой из 16 экспертов под руководством К.Т. Тау были обнародованы результаты Дельфийского консенсуса по определению основных критериев селекции пациентов для ФТ [17]. Вопросы, в которых авторы пришли к единому мнению, приведены в табл. 2, сохраняющиеся разногласия в отношении селекции пациентов — в табл. 3. В ходе проведенного исследования эксперты заключили, что очаг поражения с суммой баллов по шкале Глисона 3 + 4, при возможности полного его удаления, является «идеальным вариантом» для выполнения ФТ. Вместе с тем единого мнения относительно проведения ФТ у больных РПЖ высокого риска не достигнуто. Большинство экспертов сделали заключение о том, что мпМРТ — стандартный метод визуализации при селекции пациентов для ФТ. Немаловажная роль была уделена эректильной функции в вопросах отбора пациентов и ее сохранению после оперативного лечения. Единогласным решением экспертной группы было определено, что сохранение эректильной функции является ведущим звеном в селекции пациентов для ФТ по сравнению с другими методами лечения РПЖ. Часть экспертов высказалась в поддержку принятия решения в пользу ФТ даже при полном отсутствии эректильной функции, ссылаясь на лучшие функциональные результаты ФТ в удержании мочи и снижении риска травмы соседних органов (например, прямой кишки).

Стремительное развитие медицинских технологий привело к появлению новых разновидностей ФТ, в основе которых лежат общепринятые физические факторы. В 2015 г. С.М. Моог и соавт. представили результаты лечения 12 пациентов с локализованным РПЖ низкого риска с помощью таргетной сосудистой ФДТ, с использованием препарата TOOKAD® Soluble (WST11) [18]. Всем пациентам была выполнена внутривенная инъекция препарата из расчета 4 мг/кг массы тела с последующей активацией источником света (длина волны 753 нм), введенным трансперинеально. Спустя 7 дней после процедуры проводили МРТ, оценку функции мочеиспускания и эректильной функции путем заполнения опросников IPSS (International Prostate Symptom Score) и IIEF (International Index of Erectile Function). Через 6 мес после лечения у 10 (83 %) пациентов рецидива заболевания не обнаружено, статистической разницы с дооперационными показателями IPSS и IIEF не выявлено.

Данные III фазы открытого рандомизированного контролируемого клинического исследования

Таблица 1. Характеристика методов фокальной терапии и групп пациентов согласно проведенным исследованиям [13]

Table 1. Characteristics of focal therapy methods and patient groups in the conducted studies [13]

Характеристика Characteristic	HIFU	Криотерапия Cryotherapy	Криотерапия* Cryotherapy*	PDT	LITT	Брахитерапия Brachytherapy	IRE	RFA
Стадия исследования Trial stage	I–IIb	IIa–IIb		I–IIb	I–IIa	IIa–IIb	I–IIa	I
Дизайн Design	Исследование для проверки концепции — проспективное исследование по разработке методики Proof of concept study; prospective to develop protocol	Ретроспективное исследование серии случаев — проспективное исследование по разработке процедуры Retrospective study of a case series; prospective to develop protocol	Ретроспективное исследование Retrospective study	Проспективное исследование по разработке методики Prospective study to develop protocol	Исследование для проверки концепции — проспективное исследование по разработке методики Proof of concept study; prospective to develop protocol	Ретроспективное исследование Retrospective study	Исследование для проверки концепции — ретроспективное исследование серии случаев Proof of concept study; retrospective of a case series	Исследование для проверки концепции Proof of concept study
Визуализация Visualization	MPT MRI	MPT или цветное доплеровское картирование MRI or color Doppler flow mapping	Цветовое доплеровское картирование Color Doppler flow mapping	MPT MRI	MPT MRI	MPT MRI	MPT MRI	н/д n/a
Тип абляции Ablation type	Комбинация (гемиабляция/фокальная абляция) Combination (hemiablation/focal ablation)	Комбинация (гемиабляция/фокальная абляция) Combination (hemiablation/focal ablation)	Гемиабляция Hemiablation	Фокальная терапия или гемиабляция Focal therapy or hemiablation	Фокальная абляция Focal ablation	Фокальная абляция или абляция периферической зоны Focal ablation or ablation of the peripheral zone	Абляция основного очага или фокальная абляция Ablation of the main lesion or focal ablation	Фокальная абляция Focal ablation
Число пациентов, n Number of patients, n	346	1950	5	116	50	339	66	15
Средний возраст (диапазон), лет Mean age (range), years	63,0 (62–70)	66,8 (63,8–68,1)	62,2 (54–68)	63,9 (61–71)	63,5 (57,6–66,0)	62,3 (56–75)	65 (44–75)	н/д n/a
Простатический специфический антиген, нг/мл Prostate-specific antigen, ng/ml	7,3 (5,8–8,3)	6,3 (5,2–7,2)	5,6 (2,8–9,2)	6,4 (2,3–15,0)	5,4 (4,5–5,7)	6 (3,6–13,9)	6,1 (3,0–25,0)	н/д n/a

Окончание табл. 1

End of table 1

Характеристика Characteristic	HIFU	Криотерапия Cryotherapy	Криотерапия* Cryotherapy*	PDT	LITT	Брахитерапия Brachytherapy	IRE	RFA
Сумма баллов по шкале Глисона Total Gleason grade	От 3 + 3 до ≥8 From 3 + 3 to ≥8	От 3 + 3 до ≥8 From 3 + 3 to ≥8	3 + 3 и 3 + 4 3 + 3 and 3 + 4	3 + 3 и 3 + 4 3 + 3 and 3 + 4	От 3 + 3 до 4 + 3 From 3 + 3 to 4 + 3	3 + 3 и 3 + 4 3 + 3 and 3 + 4	От 3 + 3 до 4 + 4 From 3 + 3 to 4 + 4	н/д n/a
Стратификация рисков Risk stratification	Низкий, промежуточный или высокий Low, intermediate or high	Низкий, промежуточный или высокий Low, intermediate or high	Низкий и промежуточный Low and intermediate	Низкий и промежуточный Low and intermediate	Низкий Low	От низкого до промежуточного From low to intermediate	От низкого до промежуточного From low to intermediate	н/д n/a
Период наблюдения (диапазон), мес Follow-up duration (range), months	12 (0—28,5)	26 (17,6—48,8)	24,5	6	4,5 (0,8—6)	61	6	н/д n/a
Общая выживаемость, % Overall survival, %	100	100	100	100	100	н/д n/a	100	н/д n/a
Недержание мочи, % Urinary incontinence, %	3,7	2,0	0	16,7	0	н/д n/a	0	н/д n/a
Сохранение эректильной функции, % Preservation of erectile function, %	88,6	81,5	100	88,4	100	н/д n/a	95,0	н/д n/a
Частота серьезных нежелательных явлений, %: Rate of severe adverse events, %:								
стриктура уретры urethral stricture	3,4	1,1	0	1,2	0	н/д n/a	н/д n/a	н/д n/a
острая задержка мочи acute urinary retention	2,9	3,8	0	12,8	22,4	4,8	н/д n/a	н/д n/a
инфекции мочевыводящих путей urinary tract infection	8,2	0	0	15,4	0	н/д n/a	н/д n/a	н/д n/a
фистула fistula	0	0	0	0	0	0	н/д n/a	н/д n/a

Примечание. HIFU (high intensity focused ultrasound) — высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук; PDT (photodynamic therapy) — фотодинамическая терапия; LITT (laser-induced interstitial thermotherapy) — лазериндуцированная интерстициальная термотерапия; IRE (irreversible electroporation) — необратимая электропорация; RFA (radiofrequency ablation) — радиочастотная абляция; МРТ — магнитно-резонансная томография; н/д — нет данных.

Note. HIFU — high intensity focused ultrasound; PDT — photodynamic therapy; LITT — laser-induced interstitial thermotherapy; IRE — irreversible electroporation; RFA — radiofrequency ablation; MRI — magnetic resonance imaging; n/a — data not available.

*Собственные данные клиники урологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова.

*Data of the Urology Clinic of the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry.

Таблица 2. Вопросы о ФТ, в ответах на которые эксперты пришли к единому мнению [17]

Table 2. Questions of FT that experts agree upon [17]

Определение Definition	<p>ФТ — лечение ограниченного фокуса (таргетная абляция или абляция основного очага опухоли) или ограниченного опухолю участка предстательной железы (гемиабляция)</p> <p>FT is treatment of a limited focus (targeted ablation or ablation of the main tumor lesion) or a part of the prostate limited to the tumor (hemiblation)</p>
Роль биопсии/визуализации Role of biopsy/visualization	<p>Предпочтительный метод визуализации для селекции пациентов для ФТ — мпМРТ.</p> <p>При принятии решения в выборе таргетной абляции или абляции основного очага имеет важное значение мпМРТ.</p> <p>Наличие при мпМРТ подозрительного участка (PIRADSv2 4/5) предусматривает гистологическое подтверждение.</p> <p>При оценке подозрительных по данным мпМРТ участков предпочтительна fusion-биопсия (МРТ/ТРУЗИ).</p> <p>В случае отсутствия возможности выполнения мпМРТ или наличия противопоказаний к выполнению последней проведение стандартной трансректальной биопсии из 12 точек является недостаточным для селекции пациентов для ФТ</p> <p>The preferred method of visualization for selection of patients for FT is mpMRI.</p> <p>mpMRI plays an important role in making a decision about using targeted ablation or ablation of the main lesion.</p> <p>Presence of a suspicious area in mpMRI (PIRADSv2 4/5) entails histological confirmation.</p> <p>Evaluation of suspicious areas per mpMRI is preferably performed using fusion-guided biopsy (MRI/TRUS).</p> <p>In case of impossibility of mpMRI or presence of contraindications to the procedure, standard transrectal 12-core biopsy is insufficient for selection of patients for FT</p>
Клинические факторы заболевания Clinical factors of the disease	<p>ФТ может быть рекомендована пациентам с РПЖ низкого и промежуточного риска по классификации D'Amico.</p> <p>У пациентов с локализованным РПЖ, суммой баллов по шкале Глисона 3 + 4, ожидаемой продолжительностью жизни ≥ 10 лет и единственным основным очагом рака ФТ является подходящим методом лечения.</p> <p>Пациенты с уровнем общего простатического специфического антигена ≤ 10 нг/мл подходят для выполнения ФТ.</p> <p>Подозрительные по данным мпМРТ очаги $< 1,5$ мл подходят для ФТ.</p> <p>Подозрительные по данным мпМРТ очаги $< 3,0$ мл подходят для ФТ при условии их локализации в одной половине предстательной железы.</p> <p>Раковые фокусы, занимающие 20 % предстательной железы по данным мпМРТ, подходят для ФТ.</p> <p>Пациенты с подозрительными по данным мпМРТ очагами, занимающими 20 %, либо очагами до 25 % и локализующимися в одной половине предстательной железы, подходят для ФТ.</p> <p>ФТ является приемлемой стратегией лечения у пациентов с суммой баллов по шкале Глисона 4 + 3.</p> <p>Допускается наличие очага с суммой баллов по шкале Глисона 3 + 3 в 1 биоптате при отсутствии лечения</p> <p>FT can be recommended for patients with prostate cancer of low or intermediate risk per the D'Amico classification.</p> <p>In patients with localized prostate cancer, total Gleason grade of 3 + 4, expected lifespan ≥ 10 years, and a single cancer lesion, FT is an appropriate treatment method.</p> <p>Patients with prostate-specific antigen level ≤ 10 ng/ml can undergo FT.</p> <p>Suspicious per mpMRI lesions < 1.5 ml are eligible for FT.</p> <p>Suspicious per mpMRI lesions < 3.0 ml are eligible for FT if they are localized in one half of the prostate.</p> <p>Cancer foci occupying 20 % of the prostate per mpMRI are eligible for FT.</p> <p>Patients with suspicious lesions per mpMRI occupying 20 % of the prostate or up to 25 % if they are located in one part of the prostate are eligible for FT.</p> <p>FT is an appropriate treatment strategy in patients with total Gleason grade of 4 + 3.</p> <p>Presence of a lesion with total Gleason grade of 3 + 3 in biopsy in absence of treatment is allowed</p>
Факторы со стороны пациента Patient's side factors	<p>Прогнозы относительно выживаемости после перенесенной ФТ схожи с таковыми в международных рекомендациях.</p> <p>Сохранение эректильной функции является важным элементом в отношении ФТ.</p> <p>Отсутствие эректильной функции не должно быть противопоказанием для выполнения ФТ.</p> <p>Наличие симптомов нижних мочевых путей легкой или умеренной степени не является противопоказанием для выполнения ФТ.</p> <p>Пациенты с объемом предстательной железы < 50 см³ подходят для проведения ФТ. В случае объема предстательной железы > 50 см³ возможность выполнения ФТ зависит от локализации, объема пораженной ткани и метода ФТ</p> <p>Prognosis for survival after FT is close to international standards.</p> <p>Preservation of erectile function is an important element of FT.</p> <p>Absence of erectile function should not be a contraindication for FT.</p> <p>Presence of mild or intermediate lower urinary tract symptoms is not a contraindication for FT</p>

Примечание. Здесь и в табл. 3: ФТ — фокальная терапия; мпМРТ — мультипараметрическая магнитно-резонансная томография; ТРУЗИ — трансректальное ультразвуковое исследование; РПЖ — рак предстательной железы.

Note. Here and in Table 3: FT — focal therapy; mpMRI — multiparametric magnetic resonance imaging; TRUS — transrectal ultrasound; PC — prostate cancer.

Таблица 3. Вопросы о ФТ, в ответах на которые консенсус не достигнут [17]

Table 3. Questions on FT that are not agreed upon [17]

Роль биопсии/ визуализации Role of biopsy/ visualization	<p>Необходимость визуализации и когнитивной биопсии. Необходимость биопсии, основанной на данных МРТ. Количество биоптатов вне очага поражения по данным мпМРТ (количество биопсий/взятых биоптатов). Проведение биопсии перед ФТ в случаях, когда проведение мпМРТ противопоказано Necessity of visualization and cognitive biopsy. Necessity of biopsy based on MRI data. Number of biopsies beyond the lesion per mpMRI data (number of biopsies/extracted samples). Performance of biopsy before FT in cases when mpMRI is contraindicated</p>
Клинические факторы заболевания Clinical factors of the disease	<p>Возможность выполнения ФТ у пациентов с РПЖ высокой степени. Возможность выполнения ФТ у пациентов с уровнем простатического специфического антигена ≥ 10 нг/мл. Роль плотности РН1 в селекции пациентов для ФТ. Наличие очага поражения > 3 мл, и/или занимающего > 25 % ткани, и/или с суммой баллов по шкале Глисона $\geq (4+4)$. Является ли приемлемым оставлять «непролеченной» зону с суммой баллов по шкале Глисона $3 + 3$ и с более чем 1 пораженным опухолью столбиком или зону с суммой баллов по шкале Глисона $3 + 4$ при любом числе положительных столбиков Possibility of FT in patients with high grade prostate cancer. Possibility of FT in patients with prostate-specific antigen level ≥ 10 ng/ml. Role of PHI density in selection of patients for FT. Presence of lesion > 3 ml and/or occupying > 25 % of the tissue and/or with Gleason grade $\geq 4 + 4$. Is it appropriate to leave a zone “untreated” with Gleason grade $3 + 3$ and with more than 1 affected core or a zone with Gleason score $3 + 4$ for any number of positive cores</p>
Факторы со стороны пациента Patient's side factors	<p>Диапазон выживаемости в группах пациентов, перенесших ФТ. Минимальное значение по ИИФ, при котором отсутствует целесообразность проведения ФТ. Влияние симптомов со стороны нижних мочевых путей тяжелой степени на селекцию пациентов для ФТ Survival range in patient groups after FT. Minimal value per IIEF when FT is inappropriate. Effect of severe lower urinary tract symptoms on selection of patients for FT</p>

Примечание. PHI (prostate health index) — индекс здоровья предстательной железы; IIEF (international index of erectile function) — опросник по оценке выраженности эректильной дисфункции.

Note. PHI — Prostate Health Index; IIEF — International Index of Erectile Function.

(CLIN1001 PCM301) по сравнительной оценке ФДТ, направленной на сосуды, представили A.R. Azzouzi и соавт. [19]. Исследование было проведено в период с 2011 по 2013 г. в 47 европейских медицинских центрах с включением 413 пациентов с локализованным РПЖ низкого риска (сумма баллов по шкале Глисона $3 + 3$), разделенных на 2 группы: 1-я ($n = 206$) — ФДТ, направленная на сосуды, 2-я ($n = 207$) — активное наблюдение. Пациентам 1-й группы внутривенно вводили препарат паделипорфин из расчета 4 мг/кг массы тела в течение 10 мин с последующей активацией источником света (длина волны 753 нм с фиксированной мощностью 150 мВт/см) в течение 22 мин 15 с. Всем больным каждые 3 мес выполняли анализ крови на определение уровня общего простатического специфического антигена и пальцевое ректальное исследование; биопсию ПЖ проводили каждый год. Медиана наблюдения составила 24 мес. В 1-й группе прогрессирование заболевания выявлено у 58 (28 %) больных, во 2-й — у 120 (58 %) ($p < 0,0001$). Наиболее распространенными побочными явлениями в 1-й группе были простатит (2 %), острая задержка мочи (2 %) и эректильная дисфункция (1 %). У 15 пациентов 1-й группы отмечена хрониче-

ская задержка мочи, разрешившаяся у всех больных в течение 2 мес. Наиболее распространенным серьезным нежелательным явлением во 2-й группе был инфаркт миокарда ($n = 3$). Авторы сделали вывод о безопасном и эффективном применении ФДТ, направленной на сосуды, у пациентов с локализованным РПЖ низкого риска, рассматривающих вопрос ФТ и отказывающихся от радикального лечения.

Альтернативой существующим методам ФТ РПЖ, по мнению A. Villers и соавт., может служить выполнение робот-ассистированной резекции ПЖ, проведение которой наиболее оправдано у пациентов с локализованным раком в передней зоне ПЖ [20]. Промежуточные данные показали хорошие функциональные и онкологические результаты.

Важную роль в процессе понимания и оценки эффективности фокального криохирургического метода лечения занимают экспериментальные исследования *in vitro* (в том числе на желатиновой модели) и *ex vivo*. Проведенные ранее собственные экспериментальные исследования по оценке степени криоповреждающего воздействия на ткань ПЖ доказали эффективность последней при лечении пациентов с местно-распро-

страненным РПЖ [21, 22], а также зависимость крио-воздействия от качественных и количественных режимов замораживания.

Перспективным вариантом совершенствования фокальной многозондовой криохирургии является прогнозирование ее результатов с помощью применения средств современного компьютерного моделирования (в основе которого лежат различные численные методы) [23]. Потенциально компьютерное моделирование может как демонстрировать предполагаемые результаты криотерапии (для проверки проведенных выбора количества и расположения криоинструментов, экспозиции и других параметров процедуры), так и визуализировать процесс для различных вариантов проведения конкретной процедуры (для интраоперационного формирования областей замораживания сложной неправильной формы).

Программных продуктов, полноценно реализующих задачи прогнозирования криотерапии, на сегодняшний день не существует. Современные решения еще не способны достаточно точно учитывать основные особенности каждого конкретного случая. Однако качество моделирования криотерапии еще не достигло насыщения и имеет потенциал к развитию. Для получения полных и, следовательно, более точных результатов прогнозирования важно учитывать взаимное влияние криоинструментов в процессе замораживания, внутренние источники тепла в целевой зоне в виде кровотока, реальные теплофизические свойства биотканей, расположение криозондов и их технические характеристики, а также формировать персонализированные геометрические расчетные модели [24–27]. При этом при уточнении описанных выше параметров расчета для верификации того или иного средства компьютерного моделирования необходим целый комплекс экспериментальных исследований

для различных характерных ситуаций. Только после сравнительного анализа расчетных и экспериментальных данных возможно будет использовать компьютерное моделирование для предоперационного планирования. Такой инструмент планирования может позволить как значительно повысить точность позиционирования криозондов, так и дать новые возможности в выборе их взаимного расположения при проведении фокальной криотерапии.

ФТ возможна при условии установления точной локализации злокачественного образования внутри ПЖ. Поскольку существующие методы визуализации не позволяют достоверно судить о распространенности опухоли внутри ПЖ, единственным методом картирования РПЖ является трансперинеальная биопсия. В связи с этим ФТ РПЖ считают экспериментальным видом лечения, выполнение которого возможно при условии полного понимания пациентом всех преимуществ и недостатков данного вмешательства.

Заключение

На сегодняшний день ФТ РПЖ — постоянно эволюционирующий метод как в технологическом плане, так и в понимании биологических процессов, лежащих в его основе. Результаты проведенных клинических исследований доказали эффективность ФТ у пациентов с локализованным РПЖ групп низкого и промежуточного риска. Существующие ограничения в виде селекции пациентов, их мониторинга в послеоперационном периоде и отсутствия долгосрочных наблюдений являются «краеугольными камнями» в любом из существующих методов ФТ. Проведение проспективных исследований, оценивающих роль ФТ в лечении РПЖ, позволит в значительной степени улучшить его онкологическую эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-19-10567).
Financing. The study was financed by the Russian Foundation for Basic Research (project No 16-19-10567).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2015 (morbidity and fatality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017. 250 p. (In Russ.)].
2. Murphy D.G., Walton T.J., Connolly S., Costello A.J. Focal therapy for localised prostate cancer: are we asking the correct research questions? BJU Int 2012;109(1):1–3. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10804.x. PMID: 22151749.
3. Bott S.R., Ahmed H.U., Hindley R.G. et al. The index lesion and focal therapy: an analysis of the pathological characteristics of prostate cancer. BJU Int 2010;106(11): 1607–11. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09436.x. PMID: 20553262.

4. Futterer J.J., Briganti A., De Visschere P. et al. Can clinically significant prostate cancer be detected with multiparametric magnetic resonance imaging? A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;68(6):1045–53. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.013. PMID: 25656808.
5. Liu W., Laitinen S., Khan S. et al. Copy number analysis indicates monoclonal origin of lethal metastatic prostate cancer. *Nat Med* 2009;15(5):559–65. DOI: 10.1038/nm.1944. PMID: 19363497.
6. Ahmed H.U. The index lesion and the origin of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;361(17):1704–6. DOI: 10.1056/NEJMcibr0905562. PMID: 19846858.
7. Boutros P.C., Fraser M., Harding N.J. et al. Spatial genomic heterogeneity within localized, multifocal prostate cancer. *Nat Genet* 2015;47(7):736–45. DOI: 10.1038/ng.3315. PMID: 26005866.
8. Sabel M.S., Nehs M.A., Su G. et al. Immunologic response to cryoablation of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2005;90(1):97–104. DOI: 10.1007/s10549-004-3289-1. PMID: 15770533.
9. Onik G.M., Narayan P., Vaughan D. et al. Focal “nerve-sparing” cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urol* 2002;60(1):109–14. PMID: 12100934.
10. Ouzzane A., Betrouni N., Valerio M. et al. Focal therapy as primary treatment for localized prostate cancer: definition, needs and future. *Future Oncol* 2017;13(8):727–41. DOI: 10.2217/fon-2016-0229. PMID: 27882770.
11. Bass E.J., Ahmed H.U. Focal therapy in prostate cancer: a review of seven common controversies. *Cancer Treat Rev* 2016;51:27–34. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.07.004. PMID: 27846402.
12. Mottet N., Bellmunt J., Briers E. et al. EAU–ESTRO–ESUR–SIOG guidelines on prostate cancer. Netherlands: European Association of Urology, 2017. 146 p.
13. Valerio M., Cerantola Y., Eggener S.E. et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017;71(1):17–34. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.044. PMID: 27595377.
14. Abdollah F., Scattoni V., Raber M. et al. The role of transrectal saturation biopsy in tumour localization: pathological correlation after retropubic radical prostatectomy and implication for focal ablative therapy. *BJU Int* 2011;108(3):366–71. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09876.x. PMID: 21087451.
15. Singh P.B., Anele C., Dalton E. et al. Prostate cancer tumour features on template prostate-mapping biopsies: implications for focal therapy. *Eur Urol* 2014;66(1):12–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.09.045. PMID: 24207133.
16. Tran M., Thompson J., Böhm M. et al. Combination of multiparametric MRI and transperineal template-guided mapping biopsy of the prostate to identify candidates for hemi-ablative focal therapy. *BJU Int* 2016;117(1):48–54. DOI: 10.1111/bju.13090. PMID: 25682968.
17. Tay K.J., Scheltema M.J., Ahmed H.U. et al. Patient selection for prostate focal therapy in the era of active surveillance: an International Delphi Consensus Project. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20(3):294–9. DOI: 10.1038/pcan.2017.8. PMID: 28349978.
18. Moore C.M., Azzouzi A.R., Barret E. et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int* 2015;116(6):888–96. DOI: 10.1111/bju.12816. PMID: 24841929.
19. Azzouzi A.R., Vincendeau S., Barret E. et al. Padeliporfin vascular-targeted photodynamic therapy versus active surveillance in men with low-risk prostate cancer (CLIN1001 PCM301): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2017;18(2):181–91. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30661-1. PMID: 28007457.
20. Villers A., Flamand V., Arquimedes R.C. et al. Robot-assisted partial prostatectomy for anterior prostate cancer: a step-by-step guide. *BJU Int* 2017;119(6):968–74. DOI: 10.1111/bju.13785. PMID: 28111893.
21. Говоров А.В., Васильев А.О., Ковылина М.В. и др. Эффективность криовоздействия в зависимости от количественных и качественных режимов замораживания. *Экспериментальная и клиническая урология* 2015;(1):24–8. [Govorov A.V., Vasilyev A.O., Kovylyina M.V. et al. Efficacy of cryodestruction depending on the qualitative and quantitative settings of the freezing and thawing. *Experimental'naya i klinicheskaya urologiya* = Experimental and Clinical Urology 2015;(1):24–8. (In Russ.)].
22. Жердев А.А., Шакуров А.В., Пушкарев А.В. и др. Исследование характеристик криозондов при различных режимах работы. *Медицинская техника* 2016;(5):41–4. [Zherdev A.A., Shakurov A.V., Pushkarev A.V. et al. Investigation of the characteristics of cryoprobes under various operating conditions. *Meditsinskaya tekhnika* = Medical Equipment 2016;(5):41–4. (In Russ.)].
23. Васильев А.О., Говоров А.В., Пушкарев А.В. и др. Теплофизическое моделирование криохирургической операции на примере рака предстательной железы. *Технологии живых систем* 2014;11(4):47–53. [Vasilyev A.O., Govorov A.V., Pushkarev A.V. et al. Thermophysical modeling of cryosurgical surgery using prostate cancer as an example. *Tekhnologii zhivyykh system* = Technologies of Living Systems 2014;11(4):47–53. (In Russ.)].
24. Zherdev A.A., Shakurov A.V., Pushkarev A.V. et al. Measurement of characteristics of cryoprobes under different operation modes. *Biomedical Engineering* 2017;50(5):344–7. DOI: 10.1007/s10527-017-9652-4.
25. Бурков И.А., Пушкарев А.В., Цыганов Д.И. и др. Исследование температурного распределения на рабочей поверхности малоинвазивного криозонда. *Автоматизация. Современные технологии* 2015;(9):23–5. [Burkov I.A., Pushkarev A.V., Tsiganov D.I. et al. Investigation of the temperature distribution on the working surface of a minimally invasive cryoprobe. *Avtomatizatsiya. Sovremennyye tekhnologii* = Automation. Modern Technologies 2015;(9):23–5. (In Russ.)].
26. Пушкарев А.В., Васильев А.О., Шептунов С.А. и др. Исследование факторов повреждения биотканей для создания криохирургического оборудования. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки* 2016;4(40):122–34. [Pushkarev A.V., Vasilyev A.O., Sheptunov S.A. et al. Investigation of factors of biotissue damages for creation of cryosurgical equipment. *Izvestiya vysshihkh uchebnykh zavedeniy. Povolzhskiy region. Meditsinskyye nauki* = News of Higher Educational Institutions. The Volga Region. Medical Sciences 2016;4(40):122–34. (In Russ.)].
27. Жердев А.А., Цыганов Д.И., Шакуров А.В. и др. Экспериментальное исследование тепловых характеристик малоинвазивных криозондов при различной мощности охлаждения. *Медицинская техника* 2017;5(305):15–8. [Zherdev A.A., Tsiganov D.I., Shakurov A.V. Experimental study of the thermal characteristics of minimally invasive cryoprobes at different cooling capacities. *Meditsinskaya Tekhnika* = Medical Equipment 2017;5(305):15–8. (In Russ.)].

Статья поступила: 30.06.2017. Принята в печать: 30.10.2017.

Article received: 30.06.2017. Accepted for publication: 30.10.2017.