

УДК 616.65-006:615.837.3

## **ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ (HIFU) РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У 976 ПАЦИЕНТОВ: 7-ЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ**

© 2015 В.А. Соловов, А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, Д.В. Фесенко, Я.С. Матяш,  
А.В. Копылов, Р.З. Хаметов, И.А. Печенина

Самарский областной клинический онкологический диспансер

Поступила в редакцию 01.04.2015

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция – минимально инвазивная технология, которая применяется для лечения различных видов новообразований. В ретроспективный анализ включены результаты лечения 976 больных с раком предстательной железы, получивших лечение в Самарском онкологическом центре в 2007-2014 гг. Приведенные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности лечения рака простаты.

Ключевые слова: *высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция, рак, предстательная железа*

В развитых странах рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием у мужчин и второй причиной смерти от рака после рака легких [8]. В 2013 г РПЖ занял третье место в структуре онкологических заболеваний среди мужского населения России, зафиксировано 29158 новых случаев заболевания [1]. 9535 пациентов умерли от рака простаты в 2013 г. [1]. Радикальная простатэктомия (РПЭ) и лучевая терапия (ДЛТ) являются стандартами лечения пациентов с локализованным раком простаты с ожидаемой продолжительностью жизни не менее 10 лет [11]. У 30% пролеченных больных с помощью РПЭ и ДЛТ возникает рецидив. Далее лечение включает в себя гормонотерапию, что приводит в конечном итоге к развитию кастратрезистентного рака предстательной

железы (КРРПЖ). Ранее для лечения КРРПЖ применяли вторую линию гормональной терапии, химиотерапию, достигая паллиативного результата без увеличения выживаемости [5]. Новые схемы лечения с доцетакселом и преднизолоном показали как паллиативные результаты, так увеличение выживаемости [6, 7]. В течение последнего десятилетия разработаны новые малоинвазивные методы лечения РПЖ, например, брахитерапия, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU), криотерапия. HIFU является альтернативным выбором лечения РПЖ с низким и промежуточным риском развития прогрессии. Ультразвуковая абляция применяется для терапии пациентов с ГРРПЖ, используется как спасительное местное лечение после рецидива РПЭ, ДЛТ [9].

HIFU терапия является неинвазивным методом лечения, представляющий собой один сеанс терапии продолжительностью 1-2 часа под спинальной анестезией. В прямую кишку вводится трансректальный аппликатор, который состоит из УЗИ-датчика и изогнутого пьезоэлектрического кристалла, который фокусирует ультразвуковые лучи в фокальной точке. Положение аппликатора меняется в трех плоскостях, регулируется с помощью компьютерной программы; объем абляции, интенсивность и продолжительность HIFU терапии определяются индивидуально для каждого сеанса. Лечение проводится под ультразвуковой навигацией в режиме реального времени, обеспечивая

---

*Соловов Вячеслав Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением интервенционных методов диагностики и лечения. E-mail samarasdc@yahoo.com*

*Орлов Андрей Евгеньевич, кандидат медицинских наук, главный врач*

*Воздвиженский Михаил Олегович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе*

*Фесенко Денис Владимирович, врач отделения интервенционных методов диагностики и лечения.*

*Матяш Яна Сергеевна, врач отделения интервенционных методов диагностики и лечения.*

*Копылов Андрей Валерьевич, заведующий консультативным отделением*

*Хаметов Равиль Зийнурович, врач консультативного отделения.*

*Печенина Ирина Анатольевна, врач консультативного отделения*

высокую интраоперационную точность высокоинтенсивного фокусированного ультразвука. Физически HIFU ткани происходит с помощью двух способов воздействия: теплового и механического. Тепловой эффект достигается за счет поглощения фокусированных ультразвуковых волн в фокальной точке. Итоговая температура достигает более 80°C, что приводит к необратимым повреждениям тканей и к коагуляционному некрозу. При механическом воздействии отрицательное давление, передаваемое на ткани ультразвуковой волной, вызывает микропузырьки, формирующиеся внутри клеток, которые увеличиваются в размерах до точки, при которой достигается резонанс. Внезапное схлопывание этих пузырьков происходит при высоком давлении (20,000-30,000 бар) и повреждает клетки. Основные одиночные поражения малы и имеют размер 1,7 x 19-26 мм, но шаг за шагом они производят запланированный объем абляции. Во время лечения из-за резкого градиента температуры между тканями в фокусе и окружающими тканями экстрапростатические ткани чувствительных смежных структур, а именно охлажденная прямая кишка, наружный сфинктер и сосудисто-нервные пучки не подвергаются тепловому воздействию. При применении HIFU в тканях возникает коагуляционный некроз в результате превращения механической энергии в тепловую и механизма кавитации [4].

Первая работа, посвященная потенциальным возможностям HIFU, появилась в 1942 г. [3]. Позже братья Фрай применили ультразвуковую абляцию у пациентов с болезнью Паркинсона и другими неврологическими расстройствами. Исследования по применению HIFU в нейрохирургии продолжались в 50-60-е годы прошлого столетия [12]. В 1956 г. российский ученый А.К. Буров впервые предположил, что HIFU может быть использована при лечении злокачественных опухолей. УЗИ и магнитно-резонансная томография (МРТ) сделали доступным контроль над лечением в режиме реального времени, в связи с чем в настоящее время HIFU интенсивно развивается во многих направлениях хирургии и онкологии.

При HIFU терапии в организме пациента возникает стимуляция иммунологического ответа, вызванная эффектом кавитации. Значительно повышается проницаемость кровеносных сосудов, изменяется микросреда ткани опухоли, значительно увеличивается количество натуральных киллеров CD8, CD4, CD4+, NK [13]. Для коагуляции больших площадей ультразвуковая абляция должна осуществляться в определенном алгоритме. Это может быть достигнуто путем механического перемещения источника энергии или в электронном виде при фазированной

антенной решетке [2, 10]. Наиболее важными параметрами HIFU являются: 1 – частота ультразвука (МГц), 2 – интенсивность звука (Вт), 3 – длительность применения, 4 – интервалы импульсов (задержка времени), 5 – боковое расстояние между элементарными поражениями, 6 – продольное смещение источника энергии, 7 – глубина проникновения аппликатора. Эти многочисленные технические параметры играют важную роль в конструкции системы HIFU для определенного органа и специального приложения. Сегодня стандартные урологические приложения используют для HIFU преобразователи с фиксированным, но регулируемым аппликатором, который перемещается механически.

Во время 15-летнего клинического опыта применения HIFU для лечения РПЖ было доказано, что трансректальный доступ под ультразвуковым контролем является безопасным методом даже без измерения температуры в «реальном времени». В течение последнего десятилетия с помощью трансректального HIFU было пролечено более 30 000 пациентов с раком простаты. Эффективность и побочные эффекты при лечении рака простаты были изучены и подробно описаны в европейском многоцентровом исследовании [Ошибка! Источник ссылки не найден.]. Авторы сообщают о своем опыте лечения определенных групп пациентов и сформулированных на основе этих результатов стандартизированных процедурах и протоколов ведения пациентов. В начале единственным показанием для HIFU были пациенты с локализованным раком простаты, которые не были кандидатами на операцию из-за их возраста, общего состояния здоровья, сопутствующих заболеваний или пациенты, которые отказались от радикальной простатэктомии. Однако на основе клинического опыта есть основания расширить показания применения HIFU: фокальная опухоль, случайно выявленный рак простаты после ТУР, спасительная терапия при местном рецидиве после радикальной простатэктомии, лучевой терапии или гормональной абляции, местно-распространенный РПЖ в качестве адъювантной локальной терапии, гормонально резистентный РПЖ. Противопоказаниями к трансректальному HIFU являются отсутствие прямой кишки, поврежденная стенка прямой кишки. Использование ТУР до HIFU позволяет удалить кальцификаты, абсцессы, уменьшить размер предстательной железы. Большой размер простаты (> 40 мл) больше не рассматривается как противопоказание для HIFU.

**Цель исследования:** оценить результаты лечения РПЖ фокусированной HIFU у пациентов с низким и высоким риском развития прогрессии, с местным рецидивом после ДЛТ и

РПЭ, ГРРПЖ.

**Объекты и методы исследования.** Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 976 пациентов, которым была проведена ультразвуковая абляция рака простаты в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2007 по 2014 гг. Из них пациентов с низким риском прогрессии – 251, среднем – 375, высоким – 308, с местным рецидивом после ДЛТ и РПЭ – 42, соответственно. Средний возраст составил 69,2 (52-89) лет. Ультразвуковая абляция выполнялась под спинальной анестезией, с использованием устройства Ablatherm® (EDAP, Лион, Франция). 873 (89,4%) пациентам перед HIFU-терапией была проведена трансуретральная резекция простаты (ТУР).

Показания к ТУР: объем предстательной железы больше 40 куб.см, выраженные симптомы инфравезикальной обструкции (средняя скорость при урофлоуметрии меньше 10 мл/с). Среднее время наблюдения после лечения – 52 (3-84) месяца.

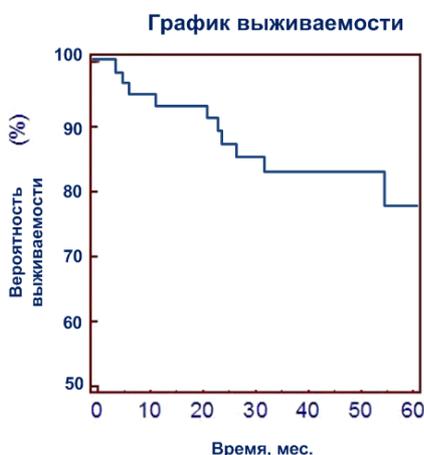
**Результаты.** Уровень ПСА через 72 месяца у пациентов с низким риском прогрессии РПЖ составил 0,6 (0-3,9) нг/мл, со средним риском прогрессии – 1,1 (0,2-6,8) нг/мл, с высоким – 3,4 (1,2-24,5) нг/мл и пациентов с рецидивом после ДЛТ и РПЭ – 1,7 (0,4-9,9) нг/мл, соответственно. Результаты лечения представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Результаты лечения по группам пациентов

Группы пациентов в соответствии с риском прогрессии (D'Amico)	Местный рецидив и /или прогрессия через 7 лет наблюдения, %
низкий риск : Глисон <7, стадия T1- 2N0M0, ПСА < 20 нг/мл. n=251	6,1
средний риск : Глисон <7, стадия T1- 2N0M0, ПСА < 20 нг/мл. n=375	8,2
высокий риск: Глисон ≤7, стадия T2-3N0M0, ПСА 20-50 нг/мл. n=308	30,5
местный рецидив после ДЛТ и РПЭ. n=42	24,6

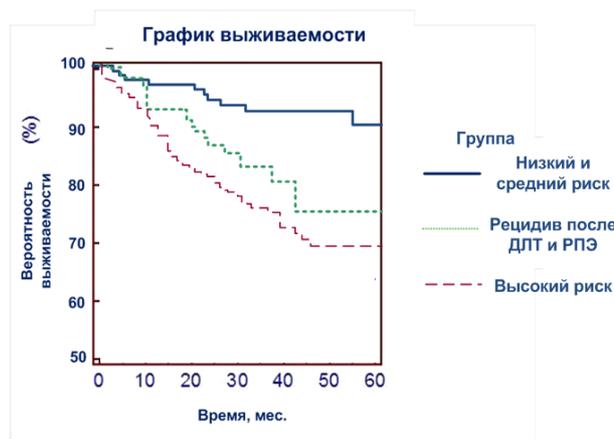
Безрецидивная выживаемость по Каплану-Мейеру у всей группы больных составила 79,2% при 7-летнем наблюдении (рис. 1). Через 7 лет безрецидивная выживаемость составила 93,9% у пациентов с низким риском, 91,8% – со средним риском, 69,5% – с высоким риском и 75,4% с местным рецидивом после ДЛТ и РПЭ (рис. 2).

(купировалось в течение 3-6 месяцев). Стриктуры простатического отдела уретры определялись у 156 (16%) пациентов (проведена ТУР стриктуры). Уретрально-прямокишечный свищ был у 3 (0,3%) пациентов (закрылся самостоятельно в течение 6 месяцев). Количество осложнений в группах первичного и спасительного HIFU отличались незначимо (p=0,035).



**Рис. 1.** Выживаемость после HIFU терапии

**Осложнения.** Учащенное мочеиспускание в первый месяц после вмешательства отмечалось у 185 (19%) пациентов. Стрессовое недержание мочи I-II степени у 317 (32,5%) пациентов



**Рис. 2.** Выживаемость после HIFU по группам пациентов

**Выводы:** ультразвуковая абляция является эффективным методом лечения первичного

рака предстательной железы, спасительной терапией после рецидива ДЛТ и РПЭ, адъювантной паллиативной терапией при местно-распространенном РПЖ. Ультразвуковую абляцию применяют в качестве «радикальной HIFU терапии», включая ТУР, или как «фокальную терапию» без ТУР. Универсальность HIFU, по-видимому, уникальна для лечения всего спектра РПЖ, который является длительным заболеванием. Показания к HIFU терапии перекрываются в определенном диапазоне со всеми другими методами лечения. Ультразвуковая абляция представляет собой один сеанс неинвазивной терапии с небольшим числом послеоперационных осложнений с возможностью проведения у пациентов в любом возрасте и состоянии здоровья. HIFU помогает отодвинуть использование хирургического, лучевого или гормонального лечения до момента, когда они действительно неизбежны и наиболее эффективны. Исследуется вспомогательный терапевтический эффект от HIFU терапии – стимулирование иммунного ответа.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М., 2014. 250 с.
2. Curriel, L. 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery / L. Curriel et al. // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control. 2002. Vol. 49. P. 231-242.
3. Lynn, J.G. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology / J.G. Lynn, R.L. Zwemer, A.J. Chick, A.E. Miller // J. Gen. Physiol. 1942. Vol. 26. P. 179-193.
4. Chaussy, Ch. Transrectal high-intensity focused ultrasound for local treatment of prostate cancer: current role / Ch. Chaussy, S. Thuroff // Arch. Esp. Urol. 2011. Vol. 64 (6). P. 493-506.
5. Tannock, I.F. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points / I.F. Tannock et al. // J. Clin. Oncol. 1996. Vol. 14. P. 1756-1764.
6. Petrylak, D.P. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer / D.P. Petrylak et al. // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 1513-1520.
7. Tannock, I.F. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer / I.F. Tannock et al. // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 351. P. 1502-1512.
8. Jemal, A. Gender Statistics / A. Jemal et al. // CA Cancer J. Clin. 2010. V. 7. P. 547-561.
9. Thuroff, S. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Thuroff et al. // J. Endourol. 2003. Vol. 17(8). P. 673-677.
10. Chapelon, J.Y. New piezoelectric transducers for therapeutic ultrasound / J.Y. Chapelon et al. // Ultrasound Med Biol. – 2002. – Vol. 26. – P.153-159.
11. Prostate Cancer Treatment Guidelines, NCCN, v.1.2012.
12. Fry, W.J. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system / W.J. Fry et al. // Science. 1955. Vol. 122. P. 517-518.
13. Unga, J. Ultrasound induced cancer immunotherapy / J. Unga, M. Hashida, J. Unga, M. Hashida // Adv. Drug Deliv. Rev. 2014. Mar 25. P. 13-31.

## HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) FOR THE PROSTATE CANCER AT 976 PATIENTS: 7-YEAR EXPERIENCE

© 2015 V.A. Solovov, A.E. Orlov, M.O. Vozdvizhenskiy, D.V. Fesenko, Y.S. Mataysh, A.V. Kopylov, R.Z. KhIrina Pechenina, ametov, I.A. Pechenina

Samara Regional Clinical Oncology Center

HIFU shows a successful treatment for localized prostate cancer. Here we explored the effectiveness of the HIFU treatment for the prostate cancer, hormone-resistant prostate cancer and failure after external beam radiotherapy and radical prostatectomy. 976 patients were treated in our centre in 2007 – 2014: Kaplan-Meier analyses of the total group indicated that the survival was 79,2 % after 7 years of follow-up. Our experience shows that HIFU ablation is safe, minimally invasive, effective treatment with moderate side effects for the PC, hormone-resistant prostate cancer, HIFU also may be used as a salvage therapy.

Key words: *high intensity focused ultrasound, prostate cancer*

Alexander Solovov, Doctor of Medicine, Head of the Interventional Methods of Diagnosis and Treatment Department. E-mail: samarasc@yahoo.com; Andrey Orlov, Candidate of medicine, Chief Physician; Mikhail Vozdvizhenskiy, Doctor of Medicine, Deputy Chief Physician on Medical Work; Denis Fesenko, Physician at the Interventional Methods of Diagnosis and Treatment Department; Yana Mataysh, Physician at the Interventional Methods of Diagnosis and Treatment Department; Andrey Kopylov, Head of the Consulting Department; Ravil Khametov, Physician at the Consulting Department; Irina Pechenina, Physician at the Consulting Department