



ПРИМЕНЕНИЕ HIFU-ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (обзор литературы)

© С. Х. Аль-Шукри, С. Ю. Боровец, В. Я. Дубинский, Р. Д. Зассеев

Кафедра урологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И. П. Павлова

В последние годы все чаще используют высокоинтенсивное сфокусированное ультразвуковое излучение (HIFU) для лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). Данный метод лечения может быть использован при лечении локализованных форм РПЖ — при единичных новообразованиях небольших размеров, а также при возникновении местного рецидива и в качестве дополнительного метода лечения, направленного на уменьшения массы опухолевой ткани. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что HIFU-терапия связана с низким риском развития послеоперационных осложнений, легче переносится больными. Данный вид лечения может быть назначен в качестве первичного при РПЖ, в частности, рекомендован пожилым больным (в возрасте старше 70 лет), при РПЖ на стадии T1-T2 N0M0, при сумме баллов по шкале Глисона < 7 баллов, уровне ПСА в плазме крови < 15 нг/мл, и объеме простаты < 40 см³. У этих больных ниже риск биохимического, местного рецидивирования, появления отдаленных метастазов, а также выше показатель канцероспецифической и общей пятилетней безрецидивной выживаемости.

Ключевые слова: HIFU-терапия; рак предстательной железы.

Высокоинтенсивное сфокусированное ультразвуковое излучение (HIFU) все чаще применяют для лечения больных, страдающих раком предстательной железы (РПЖ). Хирургический метод лечения данной патологии (радикальная простатэктомия) позволяет добиваться хорошей пяти- и десятилетней выживаемости [4]. Однако даже после внедрения в широкую практику нервосберегающей техники радикальной простатэктомии частота осложнений остается высокой [1, 3].

При ожидаемой продолжительности жизни больного РПЖ менее 10 лет возможно прибегнуть к целому ряду альтернативных методов лечения. Хорошие результаты получены при использовании 3-мерного конформного облучения, брахитерапии, криоабляции предстательной железы [2, 6, 17–19]. Однако в случае недостаточной эффективности, повторное применение данных методик невозможно, а выполнение радикальной простатэктомии связано с достаточно высоким риском недержания мочи, эректильной дисфункции и развитию других осложнений, что во многом зависит от квалификации хирурга.

Сфокусированные ультразвуковые волны вызывают коагуляционный некроз опухолевых тканей, не повреждая при этом ткани вне зоны излучения [9]. Считают, что HIFU-терапия целесообразна при локализованных формах РПЖ — при монофо-

кальных опухолевых узлах небольших размеров, а также при возникновении местного рецидива и в качестве дополнительного метода лечения, направленного на уменьшение массы.

К настоящему времени в литературе имеются данные, позволяющие оценить эффективность HIFU-терапии при лечении больных РПЖ. Так, V. Misrai с соавторами [11] обследовали 119 пациентов с клинически локализованным РПЖ, которые были подвергнуты HIFU-терапии на аппарате Ablatherm (Франция). Больных разделили согласно группам риска, предложенными D'Amico. Ни один пациент не подвергался неоадьювантной гормонотерапии. Средняя продолжительность наблюдения составила 3,9 лет (от 1,0 до 6,8 лет). У 52 пациентов отмечался биохимический рецидив: у 26, 23 и у троих пациентов из групп низкого, среднего и высокого риска рецидивирования соответственно. При уни- и мультивариантном анализе отмечалась статистическая зависимость между уровнем ПСА перед операцией > 10 нг/мл, повышением уровня ПСА > 1 нг/мл в послеоперационном периоде и риском биохимического рецидива ($p < 0,05$). Пятилетняя выживаемость без возникновения биохимического рецидивирования составила 30% без статистически значимых различий в группах больных с низкой и средней степенью риска развития рецидива. Ни один из 119 пациентов не умер

от прогрессии рака предстательной железы после вмешательства.

Похожие результаты были получены L. Poissonnier с соавторами [13], которые проанализировали результаты лечения 120 больных РПЖ на стадии T1–T2 и уровнем ПСА в плазме крови — 10 нг/мл и менее при невозможности выполнения радикальной простатэктомии по тем или иным причинам. Всем больным была проведена высокоинтенсивная ультразвуковая фокусированная абляция (HIFU) на аппаратах ABLATHERM. Среднее количество процедур HIFU из расчета на одного пациента равнялось $1,5 \pm 0,7$, средняя продолжительность катетеризации уретры после манипуляции составила 9 дней, средний период последующего наблюдения — 27 (от 3 до 96) месяцев. По результатам биопсии простаты, выполняемой в течение периода наблюдения, раковых клеток не было обнаружено у 103 (86%) пациентов. Шести больным потребовалось назначение дополнительных методов лечения (гормонотерапии — у 2 человек, лучевой терапии — у 4 человек). Безрецидивная выживаемость достигала 76,9%, при этом она оказалась выше ($p < 0,05$) у больных со степенью злокачественности опухоли по шкале Глисона от 2 до 6 баллов — 85,4%, чем при сумме баллов от 7 до 10 — 61,3%.

H. J. Kiel с коллективом соавторов [9] выполнили 73 процедуры HIFU 62 пациентам в период с 1997 по 2000 гг. Результаты лечения оказались следующими: стойкая ремиссия без рецидивов и повышения уровня ПСА более 4 нг/мл была отмечена у 33 из 48 (68,7%) пациентов, резидуальный РПЖ при уровне ПСА < 4 нг/мл — у 8 из 48 (16,7%) пациентов, а неблагоприятный исход с резидуальными очагами опухоли и уровнем ПСА > 4 нг/мл — у 7 из 48 (14,6%) пациентов (четверым из них был в последующем назначен курс гормонотерапии). У двух больных развилось осложнение — уретральный свищ (им проводился курс лучевой терапии), у троих — стрессовое недержание мочи в результате выполненных процедур ТУР простаты после HIFU-терапии. У 20 (32,3%) пациентов понадобились трансуретральные вмешательства для удаления некротических масс или устранения стриктур уретры или шейки мочевого пузыря.

T. Uchida и соавт. [15] опубликовали предварительные результаты применения HIFU-терапии при лечении пациентов с раком простаты на стадии T1b-2 N0M0. Они выполнили 28 процедур 20 пациентам с гистологически подтвержденным РПЖ. Использовали аппарат Sonablate-200. Проанализированы исходы вмешательств через 6 и более (в среднем 13,5) месяцев. Полный ответ на лечение был достигнут у всех больных, что подтвержда-

лось отрицательными результатами биопсии, проведенной после процедуры HIFU и отсутствием биохимического рецидива. Из этих 20 пациентов у 13 (65%) уровень ПСА в плазме крови был менее 0,5 нг/мл, у 5 (25%) — от 0,5 до 1,0 нг/мл, у 2 (10%) уровень ПСА составил от 1,01 до 2,0 нг/мл. Из осложнений отмечены следующие: ректоуретральный свищ — у 1 пациента, стриктура уретры — у 2 пациентов, одному пациенту потребовалось выполнение трансуретральной резекции простаты по поводу хронической задержки мочеиспускания.

A. Gelet [8] с соавторами исследовали группу из 82 пациентов (средний возраст — $71,0 \pm 5,7$ г.) с гистологически верифицированным раком простаты (стадия T1–T2), которые были подвергнуты HIFU-терапии на аппарате Ablatherm в связи с имеющимися противопоказаниями к радикальной простатэктомии. Средний срок наблюдения после вмешательства составлял 17,6 (от 3 до 68) месяцев. Среднее значение сывороточного ПСА составляло $8,11 \pm 4,64$ нг/мл, средняя величина объема простаты — $34,9 \pm 17,4$ см³. Критериями опухолевой прогрессии были положительные результаты биопсии вне зависимости от уровня ПСА, а также три последовательных подъема уровня ПСА (на 0,75 нг/мл или больше при его определении через каждые 3 месяца после сеансов HIFU-терапии) при отрицательных результатах биопсии. Безрецидивная выживаемость составила 62% больных при отсутствии у больных признаков опухолевой прогрессии течение 60 месяцев. В частности, процент безрецидивного течения заболевания в группе больных (50 человек) с умеренной степенью риска (уровень ПСА < 15,0 нг/мл, сумма Глисона < 8 баллов, объем простаты 40 см³, число биоптатов простаты, содержащих раковые клетки < 5) составил 68%. Аналогичный показатель у группы (32 человека) с низкой степенью риска опухолевой прогрессии (ПСА < 15,0 нг/мл, сумма Глисона < 7 баллов) составил 83%.

C. G. Chaussy и S. Thüroff [5] исследовали 65 мужчин с подтвержденным диагнозом локализованного рака простаты, без определяемых отдаленных метастазов, у которых по тем или иным причинам имелись противопоказания к выполнению радикальной простатэктомии. После профилактической надлобковой цистостомии пациенты были подвергнуты HIFU-терапии при помощи аппарата Ablatherm под эпидуральной анестезией. Эффект HIFU-терапии оценивали по уровню ПСА в плазме крови и результатам биопсии простаты. Средний период наблюдения составил 10 (от 1 до 18) месяцев. Летальных исходов во время или после вмешательства не было. Резидуальный РПЖ был выявлен у 35% пациентов, у которых HIFU-терапии были подвергнуты только

зоны, непосредственно пораженные опухолью по данным биопсии, и только у 17% больных, у которых воздействию HIFU-терапии подвергалась вся предстательная железа. Повторное лечение было проведено через 1 месяц, а через три месяца объем простаты был на 10–20% ниже исходного. У троих пациентов развились проктиты, связанные с близким расположением очагов рака к прямой кишке и воздействием излучения на кишку.

В исследовании коллектива авторов во главе с S. Muto [12] 70 пациентов подверглись HIFU-терапии на оборудовании Sonablate-500 (Focus Surgery, IN, USA). У пациентов с РПЖ, ограниченным одной долей простаты по результатам мультифокальной биопсии, абляции подвергалась вся периферическая зона и половина переходной зоны (фокальная терапия). В других случаях пациентам выполняли абляцию всей предстательной железы (общая терапия). Контрольная биопсия проводилась через 6 и 12 месяцев после лечения. Также оценивался уровень ПСА в плазме крови до и после HIFU-терапии. Двухлетняя безрецидивная выживаемость при отсутствии биохимического рецидива в группах пациентов с низким, средним и высоким риском составила 85,9%, 50,9% и 0% соответственно ($p < 0,005$). Через 12 месяцев у 40 из 49 (81,6%) больных признаки РПЖ отсутствовали (по результатам биопсии), в том числе у 84,4% больных — после общей терапии, и у 76,5% — после фокальной. Двухлетняя безрецидивная выживаемость у пациентов с низким и средним риском составила 90,9% и 49,9% соответственно, из них у 83,3% больных, подвергшихся общей терапии, и у 53,6% — после фокальной. Уровень тестостерона в сыворотке крови постепенно снижался у всех больных после проведенной общей терапии, в то время как после фокальной — оставался без изменений. При этом неoadъювантной андрогенной депривации не выполняли.

Uchida T. и соавт. [16] изучили частоту выживаемости без биохимического рецидивирования у 181 больного через 1, 3 и 5 лет после HIFU-терапии на аппарате Sonablate (USA). Средняя продолжительность наблюдения составила 18,0 месяцев (от 4 до 68), которая составила 84%, 80% и 78% соответственно. Трехлетняя выживаемость без биохимического рецидивирования для пациентов с уровнем ПСА перед лечением < 10 нг/мл, от 10 до 20 нг/мл и > 20 нг/мл составила 94%, 75% и 35% соответственно ($p < 0,001$). Таким образом, уровень ПСА перед лечением может выступать в качестве независимого предиктора рецидивирования, о чем также свидетельствуют данные других исследователей [7]. Отсутствие повышения уровня ПСА после выполненных сеансов HIFU-терапии, безусловно, свидетельствует об эффективности проведенного лечения [10].

L. Poissoner и соавторы [14] приводят сведения о результатах лечения 227 больных РПЖ с локализованным раком предстательной железы на стадии T1–2 с уровнем ПСА антигена ≤ 15 нг/мл, показателем Глисона ≤ 7 баллам, объемом простаты ≤ 40 см³ на аппарате Ablatherm. В послеоперационном периоде контролировали уровень ПСА, при повышении которого через 3 месяца после HIFU выполняли биопсию простаты. Результаты лечения считали неудовлетворительными, если обнаруживали раковые клетки в простате по результатам биопсии или уровень ПСА в плазме крови повышался до 1 нг/мл. Средняя продолжительность наблюдения составила 27 ± 20 (от 12 до 121) месяцев. У 86% больных по данным контрольной биопсии простаты раковых клеток выявлено не было. Частота безрецидивной выживаемости составила 66%, при этом у 90% больных с уровнем ПСА ≤ 4 нг/мл, у 57% — от 4,0 до 10 нг/мл, и 61% — от 10,1 до 15 нг/мл. Частота недержания мочи и склероза шейки мочевого пузыря равнялась 28% и 9% соответственно.

Таким образом, HIFU-терапия связана с низким риском развития послеоперационных осложнений, хорошо переносится больными. Данный вид лечения может быть назначен в качестве первичного при РПЖ, в частности, рекомендован пожилым больным (в возрасте старше 70 лет) при РПЖ на стадии T1–T2 N0 M0, сумме баллов по шкале Глисона < 7 баллов, уровне ПСА в плазме крови < 15 нг/мл, и объеме простаты < 40 см³. У этих больных ниже риск биохимического, местного рецидивирования, появления отдаленных метастазов, а также выше показатель канцероспецифической и общей безрецидивной пятилетней выживаемости.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Велюев Е. И., Петров С. Б. Рак предстательной железы: диагностика и результаты хирургического лечения локализованных и местнораспространенных форм // Рус. мед. журн. 2001. Т. 9 (13–14). С. 564–567.
2. Павлов А. С., Костромина К. Н., Симакина Е. П. Лучевая терапия в лечении рака предстательной железы // Матер. Пленума правления Российского общества урологов. М., 1999. С. 149–153.
3. Петров С. Б., Велюев Е. И. Опыт лечения эректильной дисфункции у больных после радикальной простатэктомии // Андрология и генитальная хирургия. 2000. Т. 1. С. 62–63.
4. Петров С. Б., Велюев Е. И. Хирургическое лечение локализованных форм рака предстательной железы // Практическая онкология. 2001. Т. 6(2). С. 50–52.
5. Chaussy C. G., Thüroff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer // J. Endourol. 2000. Vol. 14(3). P. 293–299.
6. Chauvenic L., Flam T., Servois V., N Guyen D., Rosenwald J. C. Prostatic brachytherapy: an alternative therapy. Review of the literature // Cancer Radiother. 2000. Vol. 4(4). P. 253–264.

7. *Ganzer R., Rogenhofer S., Walter B., Lunz J. C.* PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focussed ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer // *Eur. Urol.* 2008. Vol. 53(3). P. 547–553.
8. *Gelet A., Chapelon J. Y., Bouvier R., Rouvière O. et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer // *J. Endourol.* 2000. Vol. 14(6). P. 519–528.
9. *Kiel H. J., Wieland W. F., Rössler W.* Local control of prostate cancer by transrectal HIFU-therapy // *Arch. Ital. Urol. Androl.* 2000. Vol. 72(4). P. 313–319.
10. *Lee H. M., Hong J. H., Choi H. Y.* High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer // *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2006. Vol. 9(4). P. 439–443.
11. *Misrai V., Roupret M., Chartier-Kastler E., Comperat E. et al.* Oncologic control provided by HIFU therapy as single treatment in men with clinically localized prostate cancer // *World journal of urology.* 2008. Vol. 26 (5). P. 481–485.
12. *Muto S., Yoshii T., Saito K., Kamiyama Y. et al.* Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 38(3). P. 192–199.
13. *Poissonnier L., Gelet A., Chapelon J. Y., Bouvier R. et al.* Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer // *Prog. Urol.* 2003. Vol. 13(1). P. 60–72.
14. *Poissonnier L., Chapelon J. Y., Rouvière O., Curiel L.* Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients // *Eur. Urol.* 2007. Vol. 51 (2). P. 381–387.
15. *Uchida T., Sanghvi N. T., Gardner T. A., Koch M. O. et al.* Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-NOMO localized prostate cancer: a preliminary report // *Urology.* 2002. Vol. 59(3). P. 394–399.
16. *Uchida T., Ohkusa H., Yamashita H., Shoji S. et al.* Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer // *Int. J. Urol.* 2006. Vol. 13(3). P. 228–233.
17. *Zeitman A. L., Coen J. J., Shipley W. U.* Radical radiation Therapy in the management of prostate adenocarcinoma: the initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome // *J. Urol.* 1994. Vol. 151, N 2. P. 640–645.
18. *Zisman A., Leibovich D., Siegel Y. I.* Prostate cryoablation without an insertion kit using direct transperineal placement of ultrathin freezing probes // *Techniques in Urology.* 2000. Vol. 6(1). P. 34–36.
19. *Zisman A., Pantuck A. J., Cohen J. K., Beldegrun A. S.* Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17-gauge brachytherapy template-technique and preliminary results // *Urology.* 2001. Vol. 58(4). P. 988–993.

USING OF HIFU-THERAPY FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER (REVIEW OF LITERATURE)

Al-Shukri S. Kh, Borovets S. Yu, Dubinsky V. Ya., Zasseev R. D.

✧ **Summary.** Recently high intensive focused ultrasound (HIFU) irradiation becomes often used for patients with prostate cancer (PC). This method of treatment may be indicated in case of localized prostate carcinoma — single small size tumors, local relapse treatment as well as additional method for tumor mass reducing treatment. Literature review demonstrates a low risk of postoperative complications, good patient acceptability. This method of treatment may be prescribed as a primary one in case of PC, and could be recommended in particular for elderly patients (older than 70 y. o.), for patients with PC at the stage T1–T2N0M0, Gleason score < 7, serum PSA level less than 15 ng/ml, prostate volume < 40 cc. Such patients have low risk of biochemical and local recurrence and distant metastasis, as well as high index of cancer specific and total 5-years free recurrence survival.

✧ **Key words:** HIFU-therapy; prostate cancer.

Сведения об авторах:

Аль-Шукри Сальман Хасунович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Боровец Сергей Юрьевич — д. м. н., с. н. с. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Дубинский Владислав Яковлевич — к. м. н., доцент. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Зассеев Руслан Дзамболатович — клинический ординатор. Кафедра урологии. Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова. 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Al-Shukri Salman Khasunovich — doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: al-shukri@mail.ru.

Borovets Sergey Yur'evich — doctor of medical science. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Dubinsky Vladislav Yakovlevich — candidate of medical science, associate professor. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: sborovets@mail.ru.

Zasseev Ruslan Dzambolatovich — MD. Department of Urology. St.-Petersburg State Medical University named after acad. I. P. Pavlov 197022, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 17. E-mail: sborovets@mail.ru.