

*Сведения об авторах статьи:*

**Соловов Вячеслав Александрович** – д.м.н., зав.отделением интервенционных методов диагностики и лечения ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. Тел. +7(846)994-81-27. E-mail samarasdc@yahoo.com.

**Шаплыгин Леонид Васильевич** – д.м.н., главный врач ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. Тел. +7(846)994-81-27.

**Хаматов Равиль Зиннурович** – врач-уролог отделения урологическое ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. Тел. +7(846)994-81-27.

**Фесенко Денис Владимирович** – врач уролог отделения интервенционных методов диагностики и лечения ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. Тел. +7(846)994-81-27.

**Матяш Яна Сергеевна** – врач онколог отделения интервенционных методов диагностики и лечения ГБУЗ СОКОД. Адрес: 443031, г. Самара, ул. Солнечная, 50. Тел. +7(846)994-81-27.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Чиссов, В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность): сборник/под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – М., 2013. – С.11-16.
2. Шаплыгин Л.В. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция в лечении гормонорезистентного рака предстательной железы /Шаплыгин Л.В. [и др.] //Сибирский онкологический журнал. 2012. – №2. – Стр.18-21.
3. Blana A First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localized prostate cancer / Blana A [et al.]// Eur. Urol. – 2008. – Vol.53(6). – P.1194-1201.
4. Murat FJL. Long-term Results with HIFU in 140 Patients with Localized Prostate Cancer / Murat FJL [et al.] // In Proceedings of 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, Seoul, Korea. – 2007. – P.36.
5. Poissonnier L. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA<or +10 ng/ml) / Poissonnier L [et al.] // Prog Urol. – 2003. – Vol.13. – P. 60-72.

УДК 616.65-006.6-08:534.292

© Р.М. Фомкин, В.М. Попков, Б.И. Блюмберг, Т.В. Шатылко, 2013

Р.М. Фомкин, В.М. Попков, Б.И. Блюмберг, Т.В. Шатылко  
**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
 ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОЙ И ПОВТОРНОЙ HIFU-АБЛАЦИЙ  
 ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПРОСТАТЫ**

*ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет  
 им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов*

Целью данного исследования было сравнение однократной и неоднократной HIFU-абляции у пациентов с локализованным раком простаты в плане развития осложнений. 105 пациентам проводилась HIFU-абляция. Из них 92 пациентам (87,6%) проводился один сеанс, а 13 пациентам (12,4%) – второй сеанс абляции. Пациенты в дальнейшем наблюдались на предмет общего состояния и побочных эффектов от лечения. Частота встречаемости осложнений после одного сеанса HIFU у 105 пациентов составила: инфекции мочевыводящих путей – 5,7%, хроническая тазовая боль – 1,9%, инфравезикальная обструкция – 15,2%, недержание мочи при напряжении – 22%, эректильная дисфункция – 45,7%. У 13 пациентов, которым проводился второй сеанс HIFU-абляции, суммарная встречаемость недержания мочи (46,1%,  $p = 0.024$ ) и суммарная встречаемость эректильной дисфункции (61,5%,  $p < 0.001$ ) оказались выше. Несмотря на увеличение осложнений при повторной трансректальной HIFU-абляции простаты, риск этих побочных эффектов, связанных с повторными сеансами HIFU, остаётся небольшим.

**Ключевые слова:** высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак предстательной железы (РПЖ), ультразвуковая хирургия, простатоспецифический антиген (PSA), прогностические факторы.

R.M. Fomkin, V.M. Popkov, B.I. Blyumberg, T.V. Shatylo  
**COMPARATIVE EVALUATION OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS  
 AFTER SINGLE AND REPEATED HIFU FOR LOCALIZED PROSTATE CANCER**

The objective of this research was to compare a single and numerous HIFU in patients with localized prostate cancer on the issue of development of complications. 105 patients underwent HIFU. 92 of them (87.6 %) had one session, and 13 (12.4 %) - 2. After that their general condition and presence of side effects were evaluated. The incidence of complications after one HIFU session in 105 patients was the follows: urinary tract infections – 5.7%, chronic pelvic pain – 1.9%, intravesical obstruction – 15.2%, stressed urinary incontinence – 22%, erectile dysfunction – 45.7 %. In 13 patients after the second HIFU session the total incidence of urinary incontinence (46.1 %,  $p = 0.024$ ) and total occurrence of erectile dysfunction (61.5 %,  $p < 0.001$ ) appeared to be higher. Despite increased complications at repeated transrectal HIFU, the risk of these side effects bound to repeated sessions HIFU remains to be low.

**Key words:** HIFU, prostate cancer, ultrasound surgery, PSA, prognostic factors.

Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы в настоящее время является предметом споров [1,3]. Хотя радикальная простатэктомия остаётся стандартом лечения для пациентов с ограниченной пределами органа опухолью и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, существуют и альтернативные варианты [4,5].

Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет или неблагоприятным для оперативного вмешательства соматическим статусом одним из эффективных альтернативных вариантов лечения является высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU). В отличие от лучевой терапии, для ультразвука не существует понятия мак-

симальной дозы. Одним из преимуществ HIFU является то, что его можно применять повторно в случае неудачи при первичном лечении [6,7]. В литературе имеются сведения максимально о пяти сеансах HIFU-абляции для одного пациента с локализованным раком простаты, а среднее количество сеансов составляет 1,17-1,8 на пациента [2]. На данный момент ни одно исследование в России не затрагивало вопрос о суммарном влиянии нескольких сеансов HIFU на частоту возникновения осложнений. В связи с этим весьма актуальным представляется оценка послеоперационных осложнений после однократной и повторной HIFU-абляций локализованного рака простаты

**Цель исследования:** выяснить, не опасно ли повторение HIFU-абляций после неудачи при первичном лечении.

**Материал и методы.** Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция простаты выполнялась с помощью роботизированного аппарата "Ablatherm Integrated Imaging®" (EDAP TMS, Франция). Подвижная в трех измерениях рабочая головка устройства HIFU содержит пьезоэлектрический терапевтический модуль (3,0 МГц) и ультразвуковой сканер (7,5 МГц) для планирования вмешательства. Разряд ультразвуковых волн, создаваемых рабочей головкой, практически мгновенно создает зону коагуляционного некроза. Размер каждой зоны составляет 1,7 мм в диаметре, а длина – от 19 до 26 мм в зависимости от планирования. Кроме того, охлаждающее устройство подаёт дегазированную жидкость в баллон, окружающий рабочую головку, тем самым защищая слизистую прямой кишки. Поглощение термической энергии на границе баллона и стенки прямой кишки поддерживает среднюю температуру на уровне 18°C.

Сеанс абляции проводится под спинальной анестезией, пациент фиксирован в положении лежа на правом боку. Планирование процедуры начинается с визуализации верхушки железы при поперечном и продольном трансректальном ультразвуковом сканировании. При повторных сеансах бывает трудно обозначить границы простаты. В таких случаях верхушку простаты обозначают при подведении гибкого цистоскопа к внешнему сфинктеру. Кончик цистоскопа отлично визуализируется при трансректальном ультразвуковом сканировании как гиперэхогенный элемент. Чтобы сохранить внешний сфинктер, процедуру начинали отступя 6 мм в краниальном направлении. В соответствии с размером железы определяются от 1 до 4 зон, пере-

крывающих друг друга, которые обрабатываются от верхушки железы до шейки мочевого пузыря с покрытием оснований семенных пузырьков. Обозначается расстояние от слизистой прямой кишки до дорсальной капсулы простаты в диапазоне от 3 до 8 мм. Один из пьезокерамических элементов рабочего зонда непрерывно работает как модуль контроля толщины стенки прямой кишки, чтобы предотвратить ее случайное повреждение. Продолжительность одного рабочего импульса при стандартном режиме – 5 секунд с последующей паузой в 5 секунд. Когда HIFU проводят повторно, продолжительность импульса укорачивают до 4,5 секунды из-за менее интенсивного кровотока в уже претерпевшей абляцию простате, что подразумевает меньшую теплопроводность и, соответственно, более сильный нагрев под воздействием фокусированного ультразвука. За каждый сеанс в зависимости от размера простаты наносится до 1000 фокусов повреждения.

В исследование были включены все 105 пациентов с клиническими стадиями T1-T2, N0, M0 гистологически верифицированного локализованного рака простаты, которым с декабря 2009 г. по июнь 2012 г. в клинике урологии Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ проводилось лечение при помощи HIFU. Среди них 18 пациентов (61%) имели противопоказания к радикальной простатэктомии (ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет и/или высокий операционный риск из-за сопутствующих заболеваний), а 87 пациентов (39%) выбрали HIFU из-за нежелания подвергнуться оперативному вмешательству. Средний возраст больных составил  $68,2 \pm 6,8$  года, средний уровень PSA –  $11, \pm 10$  нг/мл, средний балл по шкале Глисона –  $5,3 \pm 1,5$ , объем простаты –  $33,5 \pm 10,7$  см<sup>3</sup>.

Исследование было одобрено местным этическим комитетом; перед включением в исследование пациенты в письменной форме выражали информированное согласие. Предоперационная оценка состояния пациента включала в себя трансректальное ультразвуковое исследование, пальцевое ректальное исследование, компьютерную или магнитно-резонансную томографию малого таза и остеосцинтиграфию.

Все 105 пациентов регулярно наблюдались каждые 3 месяца; контрольное обследование включало трансректальное ультразвуковое исследование, пальцевое ректальное исследование и определение уровня PSA. На 3, 12 и 24-м месяцах и при признаках биохимического рецидива (повышение уровня PSA

более чем на 1 нг/мл по сравнению с *padir* PSA) выполнялась биопсия из 6-12 точек. Состояние пациентов и наличие осложнений оценивались при явке пациентов на контрольное обследование и при помощи опросников (каждые 3 месяца в первый год, в дальнейшем – каждые 6 месяцев). При явке пациентов их опрашивали на предмет осложнений, ассоциированных с HIFU, которые могли развиваться за период, прошедший с последнего обследования. Вопросы на предмет стрессового недержания мочи включали: количество использованных прокладок, происходит ли подтекание мочи при тяжелой нагрузке (1-я степень), при незначительной нагрузке (2-я степень) или при отдыхе / во сне (3-я степень). Эректильная функция оценивалась как нормальная, если пациент был способен к пенетрации без механической или фармакологической поддержки. Для оценки обструктивных и ирритативных симптомов использовалась шкала IPSS. Все факты наличия осложнений и ответы пациентов на момент последнего обследования использовались для оценки результатов данного исследования.

Статистическая обработка проводилась с использованием двустороннего непараметрического теста McNemar для двух зависимых дихотомических переменных и теста Cochran для множественных дихотомических переменных. Кроме того, для глобального сравнения множественных числовых переменных применялся непараметрический тест Фридмана. Различия между двумя зависимыми числовыми переменными проверялись с помощью двустороннего непараметрического теста маргинальной гомогенности. Использовалось программное обеспечение SPSS v. 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Значения  $P < 0.05$  считались статистически значимыми. Данные представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартное отклонение. Применялся принцип закрытого теста.

**Результаты.** 92 пациентам (87,6%) успешно был выполнен один сеанс HIFU-абляции со средним сроком наблюдения 13 месяцев и 13 пациентам (12,4%) потребовался второй сеанс HIFU-абляции, подтвержденной гистологически, в связи с неэффективностью первого. Средний период между двумя сеансами составил 7 месяцев, а период наблюдения после последней абляции – 13 месяцев.

При первичной HIFU-абляции ( $n=92$ ) потребовалось создать  $643 \pm 179$  фокусов повреждения, средний обработанный объем составил  $33 \pm 16$  см<sup>3</sup>. При сравнении этого показателя со средним объемом простаты оказа-

лось, что было обработано 142% объема железы с учетом того, что зоны абляции перекрывают друг друга. Среднее время операции для первых сеансов HIFU составило  $164 \pm 42$  минуты.

Средняя продолжительность повторных сеансов ( $n=13$ ) составила лишь  $107 \pm 41$  минута. Более короткое операционное время по сравнению с первыми сеансами объясняется снижением среднего объема простаты до  $12,8 \pm 6,6$  см<sup>3</sup> (диапазон 1,4-27,4; 54% от начального объема). Следовательно, среднее количество импульсов для второго сеанса было снижено до 400, а средний обработанный объем составил только  $19 \pm 8$  см<sup>3</sup>. Побочные эффекты у 105 пациентов после одного сеанса HIFU представлены в табл. 1.

Таблица 1  
Побочные эффекты, вызванные одним сеансом HIFU-абляции ( $n=105$ )

Осложнения	Пациенты	
	количество	доля (%)
Инфекции мочевыводящих путей	6	5,7
Хроническая тазовая боль	2	1,9
Инфравезикальная обструкция	16	15,2
Стрессовое недержание I степени	23	22,0
-> II степени	0	0
-> III степени	0	0
Ректоуретральный свищ	0	0
Эректильная дисфункция	48	45,7

Для лечения инфекций мочевыводящих путей назначались антибактериальные препараты с учетом бактериологического исследования мочи. Под синдромом хронической тазовой боли понималась постоянная боль в промежности, продолжающаяся более 3 месяцев после HIFU, согласно определению NIH. Пациентам с инфравезикальной обструкцией при персистирующей задержке мочи выполняли трансуретральную резекцию шейки мочевого пузыря или эндуретротомию. Стрессовое недержание классифицировалось по трем степеням тяжести по Stamey. Степень 1 – потеря мочи при тяжелых нагрузках, использование не более чем 1 прокладки в день. Степень 2 – потеря мочи при незначительных нагрузках, но не во время сна или отдыха. Степень 3 – полное недержание мочи. Пациенты, способные к пенетрации полового партнера без механической или фармакологической поддержки, считались пациентами с сохранной половой функцией.

С целью оценки частоты побочных эффектов при повторных сеансах по сравнению с таковой при первых сеансах исследовалась группа из 13 пациентов с двумя сеансами HIFU в анамнезе (табл. 2). Состояние пациентов оценивалось трижды: до HIFU (момент 0), после HIFU (момент I) и после второго HIFU

(момент II). Частота развития инфекций мочевыводящих путей, синдрома хронической тазовой боли, инфравезикальной обструкции на момент II по сравнению с моментом I значительно не изменялась. Два случая синдрома хронической тазовой боли отмечены после второго сеанса HIFU, а после первого сеанса у одного пациента. Частота развития эректильной дисфункции составила 47,8% после одно-

го сеанса и 55,1% после двух сеансов ( $P=0.039$ ). Недержание, вызванное HIFU, имело частоту 7,6% после первого сеанса и кумулятивно 12,2% после второго сеанса. Тест Фридмана для выявления частоты развития недержания был статистически значимым ( $P=0.024$ ), частота недержания после второй HIFU-абляции была выше по сравнению с начальным значением в момент 0 ( $P=0.016$ ).

Таблица 2

Побочные эффекты после двух сеансов HIFU-абляции (n=13)

Осложнения	До HIFU (момент 0)	После одного сеанса (момент I)	После двух сеансов (момент II)	P
Инфекции мочевыводящих путей	–	1 (7,7%)	1 (7,7%)	1 <sup>a</sup>
Хроническая тазовая боль	–	0	1 (7,7%)	0,5 <sup>a</sup>
Инфравезикальная обструкция	4 (30,7%)	2 (15,3%)	3 (23,0%)	0,5 <sup>a</sup>
Ректоуретральный свищ	–	0	0	–
Эректильная дисфункция	4 (30,7%)	6 (46,1%)	8 (61,5%)	<0,001 <sup>b</sup> 0,039 <sup>a</sup>
Стрессовое недержание мочи	0	5 (38,4%)	6 (46,1%)	0,024 <sup>c</sup> 0,266 <sup>d</sup>

Примечание: а – сравнение моментов I и II, тест МакНемара; б – сравнение моментов 0, I и II, тест Кохрейна; с – сравнение моментов I и II, тест Фридмана; d – сравнение моментов 0, I и II, тест маргинальной гомогенности.

Тем не менее сравнение частоты недержания мочи в моменты I и II достоверных различий не выявило ( $P=0.266$ ), (рис. 1).

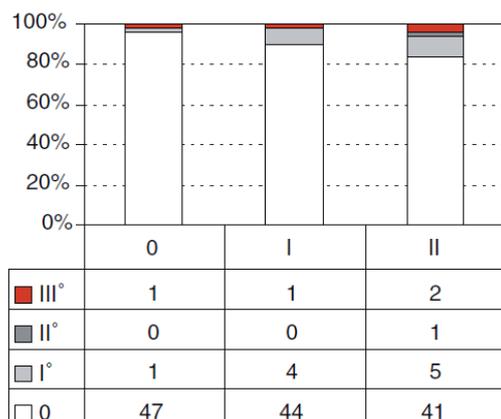


Рис. 1. Сравнительная оценка частоты недержания мочи в моменты I и II

BoxPlot-диаграммы со сравнением IPSS представлены на рис. 2. Результаты анкетирования по IPSS не имели значимых различий до и после HIFU-абляции ( $P=0.145$ ).

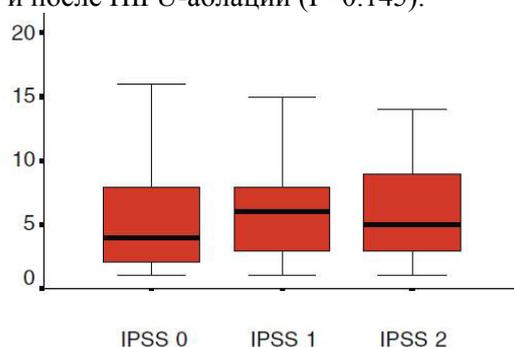


Рис. 2. Сравнительная оценка суммарного балла IPSS в моменты I и II

На рис. 3 представлены BoxPlot-диаграммы для ответов пациентов по поводу качества жизни, что является последним во-

просом в анкете IPSS; значимых различий при повторной абляции не выявлено ( $P=0.102$ ).

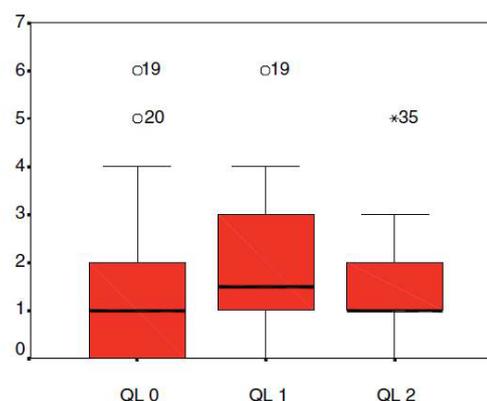


Рис. 3. Сравнительная оценка качества жизни в моменты I и II

**Обсуждение.** Увеличение количества исследований, посвящённых HIFU-абляции, свидетельствует о широком распространении этого многообещающего метода. Ряд исследований демонстрируют хороший локальный контроль рака простаты в сочетании с низкой частотой осложнений. В связи с неполным или неудачным лечением у некоторых пациентов HIFU приходится повторять.

Нами была проанализирована группа из 13 пациентов, которым потребовались повторные сеансы HIFU-абляции. В этой группе недержание мочи и эректильная дисфункция встречались несколько чаще, чем после одного сеанса HIFU. Общая частота встречаемости недержания мочи после повторных сеансов составила 12,2%, в основном 1 степени тяжести. Uchida T et al. (2006) [9] сообщают, что у пациентов с одним или более сеансами HIFU в анамнезе недержание мочи вообще отсутствует, в то время как в других исследованиях

выявлена частота недержания вплоть до 12,7% [8]. Определение и классификация недержания отличаются друг от друга в разных исследованиях, что затрудняет сравнение материала. В нашей группе с повторной аблацией частота развития недержания мочи находилась в тех же пределах, что и у пациентов после радикальной простатэктомии. 55% наших пациентов, способных к сексуальной активности до операции, после второго сеанса HIFU утратили эректильную функцию. На данный момент в литературе не сообщается о проспективных исследованиях с применением таких опросников после HIFU. В литературе сообщается о встречаемости эректильной функции после HIFU от 30 до 61%. Прочие побочные эффекты статистически встречаются одинаково как после одного сеанса, так и после повторных. Общий риск повторных сеансов HIFU в случае неудачи первичного лечения представляется допустимым для пациентов с локализованным раком простаты, хотя наши данные говорят о том, что пациентов следует информировать о риске недержания и эректильной дисфункции после второй абла-

ции. Форма и размер одного очага при HIFU-аблации *in vivo* зависит от кровоснабжения железы и теплопроводности ткани. Эти параметры, вероятнее всего, изменяются после проведения HIFU. Это может привести к изменению эффективности или частоты осложнений в случае проведения повторного сеанса. Другой причиной для более высокой частоты недержания и снижения или утраты эректильной функции после двух сеансов HIFU могут быть сложности при определении границ простаты из-за ее диффузного склерозирования и ухудшения качества ультразвукового изображения.

**Заключение.** Дополнительные сеансы HIFU в случае неудачи при первичном лечении ассоциированы с незначительным увеличением частоты развития осложнений. Тем не менее, в ближайшее время актуальной задачей будет снижение доли пациентов с резидуальным раком после однократной HIFU-аблации путем более тщательного отбора пациентов и повышения эффективности терапевтических режимов.

*Сведения об авторах статьи:*

- Фомкин Р.М.** – к.м.н., доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уро-нефрологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.  
**Попков В.М.** – д.м.н., профессор, зав. кафедрой урологии, ректор ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112. Тел. (8452) 56-67-96.  
**Блюмберг Б.И.** – к.м.н., профессор кафедры урологии, с.н.с. НИИ фундаментальной и клинической уро-нефрологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.  
**Шатылко Т.В.** – клинический ординатор кафедры урологии ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России. Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. // *Eur Urol.* – 2006. – Vol. 50. – № 5. – P. 927–934.
2. Blana A., Walter B., Rogenhofer S. et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. // *Urology.* – 2004. – Vol. 63. – № 2. – P. 297–300.
3. 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. – Vol. 4. – № 3. – P. 248–252.
4. Roach III M., Hanks G., Thames Jr. H. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference. // *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* – 2006. – Vol. 65. – № 4. – P. 965–974.
5. Ganzer R., Rogenhofer S., Walter B. et al. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer. // *Eur Urol.* – 2007. – Jul 17; [Epub ahead of print].
6. 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.
7. Poissonnier L., Chapelon J.Y., Rouviere O. et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. // *Eur Urol.* – 2007. – Vol. 51. – № 2. – P. 381–387.
8. 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. – Vol. 17. – № 8. – P. 673–677.
9. Uchida T., Ohkusa H., Nagata Y. et al. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound. // *BJU Int.* – 2006. – Vol. 97. – № 1. – P. 56–61.