

## ВЫСОКОИНТЕНСИВНЫЙ СФОКУСИРОВАННЫЙ УЛЬТРАЗВУК (HIFU) — АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР)

**В. М. Попков** — ректор ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, заслуженный врач России, заведующий кафедрой урологии, доктор медицинских наук; **Р. Н. Фомкин** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, кандидат медицинских наук; **Б. И. Блюмберг** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры урологии, старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии, главный внештатный уролог министерства здравоохранения Саратовской области, кандидат медицинских наук.

## HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) AS THE ALTERNATIVE METHOD OF TREATMENT OF ONCOUROLOGICAL DISEASES (REVIEW)

**V. M. Popkov** — Rector of Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Urology, Doctor of Medical Science; **R. N. Fomkin** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Assistant Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science; **B. I. Blyumberg** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Urology, Professor, Scientific Research Institute of Fundamental and Clinical Uronephrology, Senior Research Assistant, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 28.08.2012 г.

Дата принятия в печать — 29.11.2012 г.

**Попков В. М., Фомкин Р. Н., Блюмберг Б. И.** Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) — альтернативный метод лечения онкоурологических заболеваний (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 4. С. 989–995.

Возрастающий интерес к технологии высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (high-intensity focused ultrasound, HIFU) в основном связан с широким спектром потенциальных полей применения при минимальной инвазивности данного метода. В онкоурологии предложено применение HIFU при раке предстательной железы и почки. В то время как при опухолях почечной паренхимы данная методика находится в фазе клинических испытаний, HIFU при раке простаты в настоящее время прочно занял свое место в практике европейских онкоурологов. Большинство литературных источников, описывающих результаты применения HIFU у больных раком предстательной железы, базируются на данных нескольких серий наблюдений, вошедших в клинические исследования. В более поздних работах подтверждено, что HIFU является приемлемым методом лечения высоко- и умеренно-дифференцированных опухолей, а также местных рецидивов после дистанционной лучевой терапии.

**Ключевые слова:** высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), рак почки, рак предстательной железы, ультразвуковая хирургия.

**Popkov V. M., Fomkin R. N., Blyumberg B. I.** High intensity focused ultrasound (HIFU) as the alternative method of treatment of oncurological diseases (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 4. P. 989–995.

Increasing interest devoted to technology of high intensity focused ultrasound (high-intensity focused ultrasound, HIFU), basically, is explained by a wide spectrum of potential fields of application at minimum invasiveness of the given method. In oncurology HIFU is applied in prostate and kidney cancer. In case of tumors of renal parenchyma the given technique is being clinically tested, while HIFU is currently used in the practice of European oncurologists in treatment of prostate cancer. The majority of the references describing the results of HIFU application in prostate cancer is based on data of a number of clinical observations. It has been proved that HIFU is a possible method of treatment of highly — and moderate-differentiated tumors, and local relapses after remote radial therapy.

**Key words:** high intensity focused ultrasound (HIFU), kidney cancer, prostate cancer, ultrasonic surgery.

Способность высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) разрушать ткани на расстоянии была известна в течение нескольких десятилетий, однако данная технология не находила клинического применения в связи с отсутствием системы изображения, обеспечивающей возможность мониторинга процедуры. Ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография (МРТ) сделали доступным контроль над осуществлением манипуляции в режиме реального времени, в связи с чем в настоящее время HIFU развивается во многих направлениях хирургии как экстракорпоральный подход к деструкции глубоко расположенных тканей, позволяющий осуществить абляцию последних без

чрескожной инвазии. Использование HIFU активно внедряется в лечение рака предстательной железы. Несмотря на то что опубликованы результаты 5-летней безрецидивной выживаемости, еще не получены отдаленные 10-летние данные общей выживаемости [1]. Проводятся клинические исследования применения HIFU при других добро- и злокачественных опухолях, таких, как рак почки, молочной железы, фибромиома матки и узловые образования в щитовидной железе.

**Принцип действия HIFU.** Способность высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой волны к разрушению тканей была установлена в 1942 г. [2–4].

**Механизм действия.** Ультразвуковая волна, воздействуя на ткань, приводит к механическому повреждению клеток, вызывая изменения в биологи-

**Ответственный автор** — Попков Владимир Михайлович.  
Адрес: 410012, г. Саратов, Б. Казачья, 112.  
Тел.: (8452) 511532.  
E-mail: mfomkin@mail.ru

ческой системе. При эмиссии ультразвука следует различать три эффекта: механический, термический и кавитационный. Термическое воздействие ассоциировано с поглощением ультразвуковой энергии, которая переходит в тепловую. Повышение температуры в тканях зависит от коэффициента абсорбции, размеров, формы и термического ответа нагреваемой области. Биологические изменения, индуцированные нагреванием, определяются достигнутой температурой и длительностью воздействия (термальная доза). Термальные дозы, превышающие определенные пороговые значения, могут вызвать необратимые повреждения тканей, индуцированные коагуляционным некрозом. При термальных дозах ниже пороговых значений эффект зависит от чувствительности тканей к нагреванию [2–4].

HIFU испытывали в различных областях урологии. При использовании данной методики ультразвуковая волна высокой интенсивности направляется на очень ограниченную площадь и быстро распространяется на окружающую ткань. Сфокусированная ультразвуковая волна способна приводить к резкому повышению температуры (до 70–100°C) в течение нескольких секунд, разрушая четко очерченную зону тканей, в то время как окружающие области остаются интактными. Объем тканей, разрушаемых на протяжении одного сеанса воздействия, называется элементарным поражением. Для получения большего объема повреждения производится несколько элементарных повреждений, соседствующих друг с другом, путем механического перемещения трансдьюктора или за счет электронного смещения фокуса направляемого пучка волн при наличии фазового рьяда [4].

**Сопутствующие HIFU технологии.** При разработке системы HIFU принималось во внимание несколько факторов. Наиболее тонкими проблемами являлись выбор трансдьюктора, параметров излучения и визуальный контроль процедуры. В основном ультразвуковой трансдьюктор характеризуется частотой, геометрическими свойствами и физическими измерениями. Современные пьезоэлектрические материалы могут оперировать определенной плотностью энергии и стабильностью, соответствующей требованиям терапии. Кроме того, они позволяют создавать датчики различных геометрических форм в соответствии с ограничениями, накладываемыми разными анатомическими областями. Современные HIFU-трансдьюкторы используют однофокусные трансдьюкторы, которые механически перемещаются для захвата большего объема тканей. В дальнейшем планируется использование многокомпонентных трансдьюкторов, позволяющих смещать фокус без передвижения оборудования. Основные параметры работающего трансдьюктора включают в себя акустическую интенсивность, продолжительность экспозиции, соотношение «в работе / вне работы», расстояние между двумя элементарными поражениями и линию сдвига, когда произведены множественные элементарные поражения [5].

MPT — золотой стандарт технологии, позволяющей оценивать эффективность HIFU. Распространенность некротических изменений может быть отчетливо визуализирована на изображениях T1 (взвешенных) как области пониженного сигнала. В зависимости от технической возможности MPT также успешно используется для визуализации зоны поражения HIFU во время процедуры, так как дает возможность мониторировать температурные изме-

нения в тканях. Магнитно-резонансная эластография (МРЭ) также была предложена как метод оценки эффекта термической абляции тканей путем измерения механических свойств ткани. HIFU-индуцированные поражения визуализируются при стандартном ультразвуковом исследовании как гиперэхогенные участки, однако точно оценить распространенность повреждений не представляется возможным. Кроме того, в качестве методов определения размеров и границ пораженных HIFU тканей предлагались такие методы, как МРЭ, доплерография с контрастным усилением и различные технологии, определяющие акустические характеристики участков повреждения [6].

**HIFU на экспериментальных моделях рака у животных.** Деструкцию тканей с помощью HIFU изучали на нескольких типах экспериментальных опухолей. В экспериментах *in vivo* продемонстрирована эффективность HIFU при глиоме, медуллобластоме мышей и гепатоме Морриса у крыс. Исследования данной методики при раке простаты были выполнены с использованием имплантированных крысам клеточных линий Dunning R3327, а также подлинных AT2 и FT6, имеющих высокий метастатический потенциал. Для выявления способности HIFU приводить к деструкции опухолей почки проводили эксперименты *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* на животных моделях. При этом установлено, что HIFU разрушает ткань злокачественных новообразований, не приводя к индукции метастазирования. Использование трансректального HIFU на область простаты исследовано в эксперименте на собаках [7, 8].

**Лечение рака мочевого пузыря.** В 1990-х гг. было разработано оборудование для экстракорпоральной деструкции поверхностных опухолей мочевого пузыря. Несмотря на то что как экспериментальные, так и клинические исследования продемонстрировали хорошую переносимость метода, проект был преждевременно закрыт в связи с плохими отдаленными результатами, по сравнению с эндоскопическим хирургическим лечением [9].

**Лечение рака почки.** После окончания экспериментов на животных начаты ранние клинические исследования HIFU при раке почки. В пилотных исследованиях отмечено развитие некроза ткани-мишени, объем которой прогрессивно уменьшается после лечения. Для подведения к опухоли энергии необходимого уровня требовалась общая анестезия. Воздействие на опухоли верхнего полюса затруднено в связи с поглощением энергии ребрами. Согласно предварительным результатам HIFU является приемлемым неинвазивным методом лечения опухолей почки [10].

**Лечение рака предстательной железы.** Наиболее изученным аспектом применения HIFU в урологии являются заболевания предстательной железы, особенно аденокарциномы и доброкачественной гиперплазии простаты. Для лечения рака предстательной железы было разработано два прибора. Первые результаты, опубликованные в 2002 г., получены после использования оборудования Sonablate (Focus Surgery Inc., Indianapolis IN). Наиболее широкое освещение в литературе получили данные применения робота Ablatherm® machine (EDAP TMS SA, Vaulx-en-Velin, France). Результаты использования Ablatherm® при раке простаты были обобщены в Европейском мультицентровом исследовании. Авторы приводили собственные данные отдельно, чтобы установить и стандартизировать оптимальный протокол проце-

Таблица 1

## Эффективность HIFU при раке предстательной железы

Параметры	Poissonnier [2]	Chaussy [17, 18]	Thuroff [14]	Vallancien[12]	Gelet [20]	Blana[1]
Число больных	120	271 (96 <sup>a</sup> , 175 <sup>b</sup> )	402	30 (ТУР 22, инцизия шейки 8)	71 <sup>c</sup>	146
Стадия	T1b-c 50,8% T2 49,2%	T1-2N0-xM0	T1N0M0	T1-T2N0M0	T1 21,1% <sup>d</sup> T2 39,5% <sup>d</sup> T3 21,1% <sup>d</sup> Tx 18,3% <sup>d</sup>	T1-T2N0M0
Возраст	71,2±5,34	65,8±7,6 <sup>a</sup> 68,4±6,8 <sup>b</sup>	69,3±7,1	Медиана 72 (61-79)	67±5,86	66,9±6,7
Объем простаты	33,6±16,5	21,7±6,8 <sup>a</sup> 20,5±9,8 <sup>b</sup>	28±13,8	Медиана 30 (11-45)	21,4±11,1	23±7,7
Исходный уровень ПСА (нг/мл)	<=10	<=15 8,6±3,2 <sup>a</sup> 8,0±3,4 <sup>b</sup>	10,9±8,7	<=10 Медиана 7 (1-10)	На момент диагноза 20,4 (3,5-60) Минимум после ЛТ 1,46 (0,0-4,3) До HIFU 7,73±8,10	<15 Среднее 7,6±3,4
Показатель Глисона	2-6 – 64,6% 7-10 – 35,4%	2-6 – 69,8 <sup>a</sup> , 74,3% <sup>b</sup> 7 – 26,0% <sup>a</sup> , 21,7% <sup>b</sup> 8-10 – 4,2% <sup>a</sup> , 4,0% <sup>b</sup>	2-4 – 13,2% 5-7 – 77,5% 8-10 – 9,3%	Медиана 6 (4-7)	2-6 33,8% <sup>e</sup> 7 – 18,3% <sup>e</sup> 8-10 – 47,9% <sup>e</sup>	<=7 средняя 5±1,2
Факторы прогноза	-	Низкий риск – 38,5% <sup>a</sup> , 40,6% <sup>b</sup> Умеренный риск – 57,3% <sup>a</sup> , 54,3% <sup>b</sup> Высокий риск – 4,2% <sup>a</sup> , 4,0% <sup>b</sup>	Низкий риск – 28,4% Умеренный риск – 48,0% Высокий риск – 23,6%	-	Время до рецидива 38,5 месяца (6-120) в 30% гормонотерапия отменена до HIFU	-
Среднее время наблюдения (месяцы)	27 (3-96)	18,7±12,1 <sup>a</sup> 10,9±6,2 <sup>a</sup>	407,3 дня	20 (3-38)	14,8 (6-86)	22,5 (4-62)
Критерии исследования	Биопсия, ПСА каждые 3 месяца. Рецидив – при повышении ПСА в 3 измерениях	Биопсия, минимальный уровень и время стабильности ПСА, IPSS, QOL, осложнения	Секстантная биопсия, ПСА	Биопсия 1 раз в год, ПСА, IPSS, QOL, сексуальная функция	Секстантная биопсия, ПСА 1 раз в 3 месяца при повышении его уровня	Секстантная биопсия на 3, 12, 24 месяца, ПСА каждые 3 месяца, IPSS, QOL
Негативная биопсия (%)	86	87,7% <sup>a</sup> 81,6% <sup>b</sup>	Общая частота 87,2% группа низкого риска – 92,1% умеренного риска – 8,4% высокого риска – 82,1%	80	80	93,4
Минимальный уровень ПСА	средний 0,49±0,91	Медиана 0,0 <sup>a</sup> , 0,0 <sup>b</sup>	Средний 1,8 (0-27) Медиана 0,6	Медиана 0,9	Средний 1,97±4,58 Медиана 0,20	Медиана 0,07 Медиана через 22 месяца 0,15
Время стояния катетера	Уретральный 11 <sup>a</sup> , 6 <sup>b</sup>	Цистостома 40 <sup>a</sup> , 7 <sup>b</sup>	-	Уретральный 2	Уретральный 5 (2-46)	Цистостома 12,7 (1-59) ТУР после HIFU – 12%

Примечание: а – HIFU в монотерапии, б – ТУР простаты и HIFU, с – у всех больных был местный рецидив после лучевой терапии, d – до лучевой терапии, e – до HIFU. ПСА – простатический специфический антиген, ТУР – трансуретральная резекция простаты, ЛТ – лучевая терапия, HIFU – высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук, IPSS – Международная шкала симптомов заболеваний простаты, QOL – Международная шкала оценки качества жизни.

дуры HIFU (табл. 1). Постольку непосредственный обмен информацией о возможностях использования данной технологии также представляет собой значительный интерес, Комитет рака Французской урологической ассоциации создал обзор сообщений относительно HIFU [11].

**Оборудование HIFU.** Аппаратура и методика использования робота Ablatherm®. Хирургический робот Ablatherm® имеет лечебный модуль, включающий кушетку для больного, систему позиционирования, ультразвуковой генератор, охлаждающую

систему для защиты стенки прямой кишки, ультразвуковой сканер, который используется на фазе планирования лечения. Кроме того, в систему входят лечебный зонд (фокусное расстояние 40 мм, частота 3 МГц) и датчик для визуализации зоны интереса (частота 7,5 МГц), которые помещаются эндоректально. Используются ряд защитных приспособлений, включая защитное кольцо для стабилизации стенки прямой кишки во время смещения трансдуктора, перманентного контроля дистанции между лечебным зондом и прямокишечной стенкой, а также детектор

движений, который останавливает излучение, если пациент сдвигается во время сеанса.

Лечебные параметры определяются исходя из локализации и объема опухоли, позволяя оставить интактными окружающие ткани. Размеры элементарного поражения колеблются от 19 до 24 мм в длину и имеют диаметр 1,7 мм. В связи с тем что форма опухоли весьма вариабельна, лечебные параметры для каждого больного подбираются индивидуально. При проведении HIFU применяется пульсовой ритм излучения: во время первого сеанса ультразвуковые воздействия производятся в течение 5 секунд с 5-секундными перерывами; во время второй сессии ультразвуковые волны излучаются на протяжении 4,5 секунды с 5-секундными интервалами; при лечении рецидивных опухолей после дистанционной лучевой терапии — 4 секунды с 7-секундными перерывами.

Лечение проводится под анестезией (спинальной или общей) в положении больного лежа на боку. Эндоректальный зонд помещается в латексный баллон, наполняемый охлаждающей жидкостью и помещаемый в прямую кишку. После того как хирург определит границы объема-мишени, начинают лечебное воздействие по направлению от верхушки к основанию предстательной железы. Обычно для воздействия на весь объем простаты требуется применение повреждающего действия в 4–8 объемах-мишенях. После окончания сеанса HIFU необходимо дренирование мочевого пузыря через уретральный катетер Фоли или цистостомический дренаж [1, 12].

Аппаратура и методика использования Sonablate®. В отличие от Ablatherm® Sonablate® не имеет специальной кушетки. В комплект оборудования входят несколько зондов, один из которых выбирается хирургом в зависимости от требуемого объема элементарного поражения. При необходимости получения элементарного поражения длиной 10 мм и диаметром 2 мм для единичного применения излучения используются зонды с фокусным расстоянием 25 мм и 45 мм; длиной 10 мм и диаметром 3 мм; для расслаивающего воздействия — зонды с фокусом 30,35 или 45 мм. Лечебные параметры могут также варьироваться в зависимости от предпочтений хирурга. Лечение проводят в положении больного на спине под общей анестезией. Зонд выбирается в соответствии с размерами простаты, с учетом необходимости использования длиннофокусных трансдукторов при большом объеме железы. Лечебное воздействие обычно производят в трех последовательных корональных слоях, начиная от передней части предстательной железы, перемещаясь кзади [13].

*Влияние на концентрацию простатического специфического антигена (ПСА).* Опубликованы 10-летние результаты европейского многоцентрового исследования, включившего более 1500 больных локализованным раком простаты (T1-2N0-xM0), получавших лечение HIFU. После HIFU негативные результаты контрольной биопсии простаты были получены у 87,2% пациентов. При стратификации данных наблюдений согласно группам риска отсутствие клеток рака в биопсийном материале зарегистрировано у 92,1% больных группы низкого, у 86,4% — умеренного и у 82,1% — высокого риска. Отмечено возможное влияние числа позитивных столбцов в биопсийном материале, полученном до лечения, а также характеристик HIFU на результаты гистологического исследования после высокоинтенсивного сфокусированного ультразвукового воздействия. Наименьшая концентрация ПСА в основном регистрирова-

лась через 3–4 месяца HIFU. Следует принимать во внимание, что средняя концентрация ПСА после лечения была несколько повышена за счет включения больных, не достигших ответа на лечение (средняя концентрация ПСА после HIFU — 1,8 нг/мл (0–27 нг/мл), медиана минимального значения ПСА — 0,6 нг/мл). На уровень ПСА после лечения достоверно влияли объем простаты, полное завершение сеанса HIFU и лечебные параметры [2, 6, 14].

*Влияние на ткань предстательной железы.* Потенциальная эффективность HIFU при раке предстательной железы была установлена при гистологическом исследовании материала, полученного при простатэктомии у больных, подвергнутых HIFU за 1–2 недели до операции. В связи с тем что производилось удаление всей железы, исследование ткани простаты осуществлялось с клинических позиций. Высокоинтенсивное ультразвуковое воздействие производилось на области простаты, в которых при биопсии были выявлены клетки опухоли. При гистологическом исследовании определялась четкая граница между областями, подвергнутыми HIFU и находящимися за пределами зоны излучения. При этом в леченой ткани определялся тотальный некроз во всех наблюдениях [15].

MPT с контрастированием точно определяет распространенность повреждения, вызванного воздействием HIFU. Область лечения визуализируется как не накапливающий контраст гипоинтенсивный участок, окруженный ореолом ткани с повышенным накоплением контрастного вещества толщиной 3–8 мм. Эти изменения обусловлены появлением ядер коагуляционного некроза, окруженных зоной перифокального воспаления. Индуцированные HIFU MPT-признаки обычно исчезают через 3–5 месяцев, поэтому данный метод визуализации не подходит для мониторинга при длительных сроках наблюдения [9, 16].

*Влияние на выживаемость.* Наиболее длительный срок наблюдения и выживаемость представлены в серии, включившей 120 больных с локализованным раком предстательной железы и исходным уровнем ПСА < 10 нг/мл. Все эти пациенты имели противопоказания к радикальной простатэктомии и ожидаемую продолжительность жизни не менее 10 лет. Актуальная 5-летняя безрецидивная выживаемость для всей группы составила 76,9%. При этом отмечено достоверное преимущество 5-летней безрецидивной выживаемости в группе хорошего прогноза (показатель Глисона 2–6), в которой данный показатель достиг 85,4%, по сравнению с группой плохого прогноза (показатель Глисона 7–10) — 61,3%. Не отмечено значимого влияния на актуальную безрецидивную выживаемость объема железы и числа столбцов, содержащих опухоль при исходной биопсии простаты. Наиболее значимым фактором прогноза оказался минимальный уровень ПСА, достигнутый после лечения. Актуальная 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов с минимальным уровнем ПСА < 0,5 нг/мл составила 86% [5, 17].

Blana et al. [1] опубликовали результаты исследования, включившего 146 пациентов с локализованным раком предстательной железы. Исходная концентрация ПСА в группе была < 15 нг/мл; сумма баллов по шкале Глисона < 7. Средний срок наблюдения составил 22,5 (4–62) месяца. После HIFU негативные результаты контрольной биопсии имелись у 93,4% больных. Средний минимальный уровень ПСА в группе составил 0,07 нг/мл; средняя концентрация

Таблица 2

## Эффективность стандартных методов лечения локализованного рака предстательной железы

Вид лечения	Kupelian [21]	Kuban [22]	Potters [23]	Deamaley [24]
Число больных	1682	4839	1819	126
ДЛТ (согласно критериям ASTRO)	без БХР 70% при сроке наблюдения 8 лет	без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (61% при СОД>70Гр)	без БХР 77% при сроке наблюдения 7 лет	без БХР 59% при сроке наблюдения 5 лет (59% при СОД 64Гр, 71% при СОД 74Гр)
Радикальная простатэктомия	без БХР 72% при сроке наблюдения 8 лет (ПСА<0,2 нг/мл)	-	без БХР 79% при сроке наблюдения 7 лет (ПСА<0,2 нг/мл)	-
Брахитерапия	-	-	без БХР 74% при сроке наблюдения 7 лет (критерии ASTRO)	-

Примечание: ДЛТ — дистанционная лучевая терапия, БХР — биохимический рецидив, СОД — суммарная очаговая доза, ASTRO — American Society of Therapeutic Radiology and Oncology/

ПСА 0,15 нг/мл сохранялась в среднем в течение 22 месяцев. Несмотря на то что удовлетворительная выживаемость достигнута в группах низкого и умеренного риска, авторы полагают, что комбинированное лечение с включением HIFU должно рассматриваться также в группе высокого риска. Тяжелого стрессового недержания мочи не зарегистрировано ни в одном наблюдении. У 12% пациентов симптомы инфравезикальной обструкции, появившиеся во время наблюдения, явились показанием к трансуретральной (ТУР) резекции предстательной железы. Сексуальная функция была сохранена у 47,3% больных. Значимых изменений симптомов согласно международной шкале симптомов заболеваний предстательной железы не выявлено. Пятилетняя безрецидивная выживаемость в данном исследовании была аналогична таковой в больших сериях наблюдений, в которых применялись стандартные методы лечения локализованного рака простаты (табл. 2) [3, 18].

**Осложнения.** Наиболее часто описываемым побочным эффектом HIFU является длительная задержка мочи. С целью сократить время стояния уретрального катетера и снизить частоту осложнений проводились исследования комбинации ТУР простаты и HIFU. В серии наблюдений, включившей 300 больных локализованным раком простаты, подвергнутых одномоментной ТУР предстательной железы и HIFU, использовались те же методы обезболивания. В 250 случаях применяли 1 сеанс, в 50–2 сеанса HIFU в течение одной лечебной сессии. Средняя продолжительность комбинированной процедуры составила 2 часа 48 минут. Уретральный катетер удаляли на третьи сутки, средняя продолжительность госпитализации составила 5 дней. При среднем сроке наблюдения 6 месяцев негативные результаты биопсии зарегистрированы в 80% наблюдений, медиана уровня ПСА была равна 0,9 нг/мл. После лечения средняя сумма баллов по международной шкале симптомов заболеваний предстательной железы составила 6,7, по сравнению с 7,5 до лечения. Потенция осталась сохранена у 73% больных, у которых на дооперационном этапе эректильная функция не была нарушена [19].

Хорошие результаты комбинированного применения HIFU и ТУР простаты подтверждена в исследовании, включившем 271 больного локализованным раком простаты с исходным уровнем ПСА < 15 нг/мл. В данной серии наблюдений 96 пациентов подверглись только HIFU, 175 получали комбинированное лечение (HIFU и ТУР простаты). Средняя масса уда-

ленной ткани железы составила 15,7 г (2–110 г, медиана — 12,5 г). Опухоль выявлена в удаленных тканях, обнаружена в 51,6% наблюдений. Средний срок наблюдения за больными составил 18,7±12,1 месяца в группе, получавшей только HIFU и 10,9±6,2 месяца — после комбинации HIFU и ТУР простаты. Гистологические результаты в когортах были одинаковы: негативные результаты биопсии после лечения получены у 87,7% пациентов в первой и у 81,6% больных во второй группе, разница результатов не достоверна. Медиана минимального значения ПСА в обеих группах равна 0,0 нг/мл. Средняя продолжительность стояния цистостомического дренажа составила 40 дней после HIFU и 7 дней после HIFU в сочетании с ТУР простаты. Данное исследование наглядно продемонстрировало преимущество комбинированного лечения перед HIFU в монорежиме [20, 24].

HIFU в сочетании с ТУР предстательной железы ассоциирован с невысокой частотой осложнений. Наиболее распространенными осложнениями являлись стрессовое недержание мочи I (4–6%) и II (5–10%) степеней и вторичная инфравезикальная обструкция (5–10%). Тяжелое недержание мочи и уретроректальный свищ в настоящее время регистрируются редко, особенно при грамотном отборе пациентов с соблюдением всех критериев включения, таких, как толщина стенки прямой кишки не менее 6 мм и отсутствие анатомических аномалий прямой кишки. Частота сохранения потенции определяется локализацией элементарных поражений. При воздействии на латеральные области предстательной железы риск развития импотенции выше. Однако следует учитывать тот факт, что щадящее проведение процедуры может привести к необходимости проведения повторного лечебного сеанса [21, 23].

**HIFU в качестве сальважной (спасительной) терапии.** Проводились исследования HIFU в качестве спасительной терапии после дистанционной лучевой терапии. Опубликованы результаты лечения 71 больного с местным рецидивом после радикального облучения. Во всех случаях имел место биохимический рецидив и морфологическая верификация рецидивной опухоли. Одна треть пациентов получала гормональную терапию в качестве адъювантного лечения после лучевой терапии или по поводу биохимического рецидива. Эндокринное лечение было прекращено до проведения HIFU. В 80% наблюдений после HIFU получены негативные результаты контрольной биопсии, медиана минимального значения ПСА составила 0,2 нг/мл. Несмотря на достиг-

**Эффективность локальных методов спасительного лечения после дистанционной лучевой терапии при раке простаты**

Параметры	Вид спасительного лечения			
	Радикальная простатэктомия	Криотерапия	Брахитерапия	HIFU
Автор	Amling et al.	Chin et al.	Grado et al.	Gelet et al.
Число больных	108	118	37	71
Без биохимического рецидива (%)	43	40	34	38
Недержание мочи (%)	51	20	6	22
Повреждение прямой кишки (%)	6	3,3	6	6
Контрактура шейки мочевого пузыря (%)	21	8,5	14	17

нутые результаты, 40 (56,3%) больных нуждались в назначении адъювантной терапии в течение наблюдения (средний срок наблюдения 14,87 месяца, от 6 до 86 месяцев). Показанием к проведению адъювантного лечения являлось изолированное повышение ПСА (36,6%) или наличие резидуальной опухоли (19,7%). Четыре пациента данной группы умерли от прогрессирования рака простаты. Высокая частота повышения концентрации ПСА несмотря на достижение локального контроля послужила поводом для следующего заключения: HIFU может быть рекомендован в качестве спасительной терапии у больных с местным рецидивом опухоли после дистанционной лучевой терапии при исключении экстрапростатического распространения процесса. Осложнения HIFU у больных, подвергнутых данному виду лечения по поводу местного рецидива после облучения по радикальной программе, встречаются с большей частотой, чем после первичной терапии HIFU. Несмотря на это, соотношение риск / польза для HIFU меньше, чем при других методах лечения местных рецидивов. Частота осложнений после HIFU ниже, а эффективность и выживаемость аналогичны таковым при использовании других спасительных методов лечебного воздействия (табл. 3) [22, 25].

Таким образом, методика HIFU в настоящее время используется в рутинной клинической практике только при раке предстательной железы, несмотря на то что уже определены другие возможные органы-мишени для данного вида аблативного воздействия. Развитие технологии и совершенствование методов визуализации могут поставить HIFU на первую линию неинвазивных технологий.

HIFU-абляция простаты позволяет успешно лечить различные стадии РПЖ с минимальными побочными эффектами, дает возможность ранней оценки эффективности лечения и прогноза в случае рецидива. Сочетание данного метода с ТУРП значительно расширяет показания к его применению, при этом количество осложнений не возрастает. Кроме того, ультразвуковая абляция может использоваться как спасительная терапия при рецидивах РПЖ после других методов лечения. В случае рецидива РПЖ возможно повторить сеанс HIFU или прибегнуть к иному виду лечения, что является одним из наиболее весомых преимуществ HIFU, так как, несмотря на повышение риска развития осложнений, не существует максимально переносимых доз УЗ-излучения. Отсутствие серьезных осложнений и низкая частота нежелательных эффектов после HIFU-терапии позволяют

применять этот метод у некоторых пациентов с ПИН высокой градации и высоким риском РПЖ. Несмотря на незначительный срок наблюдения и ограниченное число наблюдений, полученные данные свидетельствуют о том, что ультразвуковая абляция является современным, неинвазивным и безопасным методом лечения РПЖ. В связи с этим необходимо дальнейшее изучение этой технологии с получением отдаленных результатов лечения.

Главными преимуществами метода являются возможность проведения повторных сеансов и использование в качестве второй линии лечения у больных, которым выполнение хирургического вмешательства противопоказано.

#### Библиографический список

1. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana [et al.] // *Urol.* 2004. № 63. P. 297–300.
2. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA <or +10 ng/ml) / L. Poissonnier [et al.] // *Prog. Urol.* 2011. № 13. P. 60–72.
3. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report / T. Uchida [et al.] // *Urology.* 2010. № 59. P. 394–398.
4. 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery / L. Curiel [et al.] // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr. Freq. Control.* 2011. № 49. P. 231–242.
5. Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment / L. Curiel [et al.] // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2009. № 42. P. 44–54.
6. High intensity focused ultrasound ablation of kidney guided by MRI / C. Damianou [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* 2009. № 30. P. 397–404.
7. Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results / R. Souchon [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* 2010. № 29. P. 1007–1015.
8. Technical characterization of an ultrasound source for noninvasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound / K. U. Kohrmann [et al.] // *BJU Int.* 2011. № 90. P. 248–252.
9. Damianou C. In vitro and in vivo ablation of porcine renal tissues using high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2010. № 29. P. 1321–1330.
10. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature / K. U. Kohrmann [et al.] // *J. Urol.* 2010. № 167. P. 2397–2403.
11. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy / F. Wu [et al.] // *J. Urol.* 2012. № 170 (Pt. 1). P. 2237–2240.
12. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of

localized prostate cancer: feasibility study / G. Vallancien [et al.] // *J. Urol.* 2011. № 171 (Pt. 1). P. 2265–2267.

13. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of BPH: results of a multicenter phase III study / N. T. Sanghvi [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* 2012. № 29. P. S102.

14. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Th́roff [et al.] // *J. Endourol.* 2011. № 17. P. 673–677.

15. Treatment by HIFU of prostate cancer: survey of literature and treatment indications / X. Rebillard [et al.] // *Prog. Urol.* 2011. № 13. P. 1428–1456.

16. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer / O. Rouviere [et al.] // *Eur. Urol.* 2012. № 40. P. 265–274.

17. Chaussy C., Th́roff 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.* 2012. № 4. P. 248–252.

18. Chaussy C.G., Th́roff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer // *J. Endourol.* 2012. № 14. P. 293–299.

19. Th́roff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events // *Mol. Urol.* 2011. № 4. P. 183–187.

20. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography / A. Gelet [et al.] // *Urol.* 2011. № 63. P. 625–629.

21. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large singleinstitution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy / P.A. Kupelian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2010. № 20. P. 3376–3385.

22. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era / D.A. Kuban [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. № 57. P. 915–928.

23. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation / L. Potters [et al.] // *Radiother. Oncol.* 2011. № 71. P. 29–33.

24. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects / D.P. Dearnaley [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2011. № 92. P. 488–498.

25. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer / N.J. Touma [et al.] // *J. Urol.* 2012. № 173. P. 373–379.

### Translit

1. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience / A. Blana [et al.] // *Urol.* 2004. № 63. P. 297–300.

2. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA<or +10 ng/ml) / L. Poissonnier [et al.] // *Prog. Urol.* 2011. № 13. P. 60–72.

3. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2n0m0 localized prostate cancer: a preliminary report / T. Uchida [et al.] // *Urology.* 2010. № 59. P. 394–398.

4. 1.5-D high intensity focused ultrasound array for non-invasive prostate cancer surgery / L. Curiel [et al.] // *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr. Freq. Control.* 2011. № 49. P. 231–242.

5. Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment / L. Curiel [et al.] // *Med. Biol. Eng. Comput.* 2009. № 42. P. 44–54.

6. High intensity focused ultrasound ablation of kidney guided by MRI / C. Damianou [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* 2009. № 30. P. 397–404.

7. Visualisation of HIFU lesions using elastography of the human prostate in vivo: preliminary results / R. Souchon [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* 2010. № 29. P. 1007–1015.

8. Technical characterization of an ultrasound source for noninvasive thermoablation by high-intensity focused ultrasound / K.U. Kohrmann [et al.] // *BJU Int.* 2011. № 90. P. 248–252.

9. Damianou C. In vitro and in vivo ablation of porcine renal tissues using high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2010. № 29. P. 1321–1330.

10. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature / K.U. Kohrmann [et al.] // *J. Urol.* 2010. № 167. P. 2397–2403.

11. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy / F. Wu [et al.] // *J. Urol.* 2012. № 170 (Pt. 1). P. 2237–2240.

12. Transrectal focused ultrasound combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study / G. Vallancien [et al.] // *J. Urol.* 2011. № 171 (Pt. 1). P. 2265–2267.

13. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of BPH: results of a multicenter phase III study / N. T. Sanghvi [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* 2012. № 29. P. S102.

14. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study / S. Th́roff [et al.] // *J. Endourol.* 2011. № 17. P. 673–677.

15. Treatment by HIFU of prostate cancer: survey of literature and treatment indications / X. Rebillard [et al.] // *Prog. Urol.* 2011. № 13. P. 1428–1456.

16. MRI appearance of prostate following transrectal HIFU ablation of localized cancer / O. Rouviere [et al.] // *Eur. Urol.* 2012. № 40. P. 265–274.

17. Chaussy C., Th́roff 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.* 2012. № 4. P. 248–252.

18. Chaussy C.G., Th́roff S. High-intensive focused ultrasound in localized prostate cancer // *J. Endourol.* 2012. № 14. P. 293–299.

19. Th́roff S., Chaussy C. High-intensity focused ultrasound: complications and adverse events // *Mol. Urol.* 2011. № 4. P. 183–187.

20. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography / A. Gelet [et al.] // *Urol.* 2011. № 63. P. 625–629.

21. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large singleinstitution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy / P.A. Kupelian [et al.] // *J. Clin. Oncol.* 2010. № 20. P. 3376–3385.

22. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era / D.A. Kuban [et al.] // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. № 57. P. 915–928.

23. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation / L. Potters [et al.] // *Radiother. Oncol.* 2011. № 71. P. 29–33.

24. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects / D.P. Dearnaley [et al.] // *Br. J. Cancer.* 2011. № 92. P. 488–498.

25. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer / N.J. Touma [et al.] // *J. Urol.* 2012. № 173. P. 373–379.