

Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) в лечении локализованных форм рака предстательной железы. От тотальной к фокальной абляции

И.А. Абоян¹, С.М. Пакус¹, К.И. Бадьян¹, А.В. Хасигов², А.М. Галстян¹

¹МБУЗ «Клинико-диагностический центр «Здоровье» г. Ростова-на-Дону»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, переулок Доломановский, 70/3;

²кафедра лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России; Республика Северная Осетия, 362019 Владикавказ, Пушкинская ул., 40

Контакты: Сергей Михайлович Пакус sergejj.pakus@rambler.ru

Обзор литературы посвящен актуальному вопросу современной онкоурологии — лечению рака предстательной железы с использованием высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU). В настоящее время наблюдается тренд в смещении подхода от тотальной к фокальной абляции у пациентов с раком предстательной железы группы низкого риска в целях снижения профиля осложнений. Приведены результаты современных исследований, посвященных HIFU как в объеме тотальной, так и фокальной абляции. Представлены данные об онкологических, функциональных результатах лечения.

Ключевые слова: HIFU, фокальное лечение, рак предстательной железы, абляция предстательной железы

Для цитирования: Абоян И.А., Пакус С.М., Бадьян К.И. и др. Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU) в лечении локализованных форм рака предстательной железы. От тотальной к фокальной абляции. Онкоурология 2020;16(3):153–64.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-153-164



High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of localized prostate cancer. From total to focal ablation

I.A. Aboyan¹, S.M. Pakus¹, K.I. Badyan¹, A.V. Hasigov², A.M. Galstyan¹

¹Clinical and Diagnostic Center “Zdorovie”, Rostov-on-Don; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

²Department of Radiation Diagnostics with Radiation Therapy and Oncology, North Osetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia; 40 Pushkinskaya St., Vladikavkaz 362019, Republic of North Ossetia

A review of the literature is devoted to the urgent issue of modern oncology — the treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU). Currently, there is a trend in shifting the approach from total to focal ablation in patients with prostate cancer of low risk in order to reduce the profile of complications. The article presents the results of modern research on HIFU in both total and focal ablation. Data on oncological, functional results of treatment are given.

Key words: HIFU, focal treatment, prostate cancer, prostate ablation

For citation: Aboyan I.A., Pakus S.M., Badyan K.I. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of localized prostate cancer. From total to focal ablation. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2020;16(3):153–64. (In Russ.).

Рак предстательной железы (РПЖ) является наиболее частой патологией среди опухолей мочеполовой системы и занимал 3-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости в России в 2018 г. [1]. Ежегодно в мире диагностируют более 550 тыс. новых случаев РПЖ [2]. Согласно отчету А.Д. Каприна за последнее десятилетие число активно выявленных случаев злокачественных новообразований данной локализации в России увеличилось с 15,4 до 33,8 %. Распространенность РПЖ в 2018 г. уступала место только распространенности рака молочной железы и кожи и составляла 162,2 на 100 тыс. населения. При этом летальность

в течение года с момента установления диагноза за те же годы снизилась с 15 до 7,8 %. Это обнадеживающая тенденция, обусловленная многими факторами и доказывающая эффективность скрининговых программ и программ ранней диагностики РПЖ в России. Доказывает это и тот факт, что если в 2008 г. ранние стадии РПЖ диагностировали у 44 % пациентов, то в 2018 г. — у 58,5 % [1].

Возрастающий интерес исследователей к проблеме РПЖ связан не только с увеличением общего числа пациентов, но и с ростом смертности от данной патологии [3–5]. Так, в странах Европейского союза от данного

заболевания ежегодно умирают около 40 тыс. мужчин [6], при этом по данным аутопсии опухоль встречается у 30–40 % мужчин старше 50 лет [7]. Рост заболеваемости РПЖ требует значительных материальных затрат для реализации диагностических и лечебных программ [8–10], а лечение локализованного РПЖ остается одной из наиболее актуальных и дискуссионных проблем современной онкоурологии [11].

В данном аспекте следует подчеркнуть сложность выбора оптимального метода лечения заболевания для конкретного пациента с учетом одновременного решения множества задач. Необходимо отметить, что радикальные методы лечения необходимы не всем пациентам. В последние годы в ведении пациентов с РПЖ добавилась новая опция – активное наблюдение [12]. По данным литературы, многие больные РПЖ группы низкого риска могут «выиграть» в результате активного наблюдения. Так, L. Klotz показал, что при правильном отборе показатели выживаемости пациентов, которым был выбран данный подход, статистически не отличались от результатов радикальной простатэктомии (РПЭ) [13]. Опубликованные в 2017 г. результаты исследования PIVOT, вероятно, наиболее решительно подтверждают приемлемость «активного наблюдения» в качестве альтернативной стратегии ведения пациентов с РПЖ [14]. В исследовании T.J. Wilt и соавт. в когорте из 731 пациента, распределенных на группы наблюдения и РПЭ, в течение 12 лет не выявлено значительного снижения летальности в группе РПЭ [15].

В свете оценки возможности фокального лечения РПЖ необходимо остановиться на определении объема поражения и дефиниции «доминантного очага» РПЖ. Распространенность одностороннего поражения, потенциально излечимого фокальными методами, в современных когортах пациентов, перенесших РПЭ, оценивается в 21–23 % [16, 17]. Существует значительное количество исследований, результаты которых подтверждают, что именно «доминантное поражение» обуславливает естественную динамику роста и прогрессирования РПЖ. Роли очага «доминантного поражения» в качестве промоутера развития экстракапсулярной экстензии и местного распространения РПЖ посвящено большое количество статей в зарубежной литературе. При этом в настоящее время при выборе фокального лечения врачу необходимо топически определить локализацию данного очага в предстательной железе (ПЖ). Доказано, что объем «доминантного поражения» является равным или большим общего объема всех остальных очагов опухоли в 82 % препаратов после РПЭ, а также составляет в среднем 80 % общего объема опухоли. Как правило, «доминантное поражение» показывает наибольшую степень злокачественности, что соответствует большей сумме баллов по шкале Глисона, являясь при этом

источником неблагоприятных патологических характеристик опухолевого процесса, а также потенциально связано с экстракапсулярным распространением в 73–100 % случаев РПЖ [18].

В настоящее время Европейская ассоциация урологов (EAU) считает фокальную терапию экспериментальным подходом, который может использоваться только в рамках клинических исследований. Данная позиция отражена в документе Focal Therapy in Primary Localised Prostate Cancer: The European Association of Urology Position in 2018, опубликованном в журнале European Urology. Основным аргументом, приводящимся в данной статье, являются результаты исследования ProtecT, свидетельствующие о том, что не существует различий в показателях 10-летней канцерспецифической выживаемости при активном наблюдении, РПЭ или лучевой терапии у пациентов групп низкого и промежуточного риска прогрессирования РПЖ. Поскольку большинство исследований по фокальной терапии проведено с участием пациентов, которые могли быть кандидатами для активного наблюдения, то и фокальную терапию необходимо проспективно сравнивать с активным наблюдением [19]. Однако мнение EAU не лишено некоторых лимитирующих факторов. Так, отбор пациентов в группы риска основывается на определении дооперационной стадии РПЖ, которая может «мигрировать» при морфологическом исследовании послеоперационных препаратов, кроме того, на практике только 10 % пациентов, соответствующих критериям активного наблюдения, выбирают данную тактику. Возможная неопределенность прогноза и психологическая нагрузка, связанная с диагнозом рака, обуславливают состояние повышенной тревожности и эмоционального стресса и при выборе метода терапии склоняют выбор пациента в сторону активного лечения РПЖ.

Одним из высокотехнологичных, малоинвазивных методов лечения РПЖ в настоящее время является высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU). Показаниями к данной стратегии может быть как локализованный РПЖ в целях его радикального лечения, так и местно-распространенные или генерализованные формы заболевания для паллиативной помощи пациентам [17–20]. Ультразвуковая абляция ПЖ должна быть методом лечения пациентов, страдающих РПЖ и имеющих противопоказания к проведению РПЭ или отказывающихся от него [21–23].

Физические основы метода

Исторически о явлении пьезоэлектричества, потенциале пьезоэлектрических материалов в качестве источников ультразвука, а также о биологических эффектах высокоинтенсивного ультразвука впервые сообщалось в нескольких фундаментальных исследованиях [17, 23, 24]. В 70–80 годах XX века выполнялись

исследования специфических свойств проводимости и разрушения сфокусированным ультразвуком тканей, а также эксперименты с воздействием на различные опухоли с помощью оборудования для HIFU [24–27]. Результаты последующих исследований подтвердили высокую эффективность HIFU в лечении злокачественных опухолей различной локализации [28, 29].

Благодаря своим свойствам ультразвуковая волна (относящаяся к механическим вибрациям, превышающим предел слышимости человеческого уха 16 кГц) способна взаимодействовать с тканями, формируя в них биологические изменения. Звуковые волны генерируются путем применения переменного напряжения по пьезоэлектрическому материалу (например, цирконат-титанат свинца). Эти материалы генерируют колебания на такой же частоте, что и переменный ток, вызывая ультразвуковую волну, которая может распространяться через ткани. В диагностическом ультразвуке обычно используются частоты в диапазоне 1–20 МГц, терапевтический ультразвук работает при частоте 0,8–3,5 МГц. Терапевтический ультразвук можно условно подразделить на 2 категории: низкой (0,125–3 Вт/см²) и высокой (>5 Вт/см²) интенсивности. Первый может стимулировать нормальные физиологические реакции на повреждение и ускорять различные биологические процессы, такие как перенос лекарственного вещества через кожу [29–31].

HIFU может выборочно вызывать изменения поврежденных тканей. При распространении ультразвука через ткань создаются зоны высокого и низкого давления. Повреждение ткани происходит при достаточно высокой плотности энергии в фокусе (во время фазы высокого давления). При соблюдении необходимых условий температура ткани повышается до уровня, вызывающего необратимое повреждение клеток [23, 25, 29–31].

Объем абляции в результате одиночного импульса HIFU или длительного воздействия является относительно небольшим и различается в зависимости от особенностей трансдюсера. Как правило, он имеет форму зернышка риса или сигары размером 1–3 мм (поперек оси луча) на 8–15 мм (вдоль оси луча) [29–31].

При проведении ультразвуковой абляции существуют 2 преобладающих механизма повреждения ткани: преобразование механической энергии в тепловую, а также инерционная кавитация и «тепловая токсичность». При повышении температуры ткани более 56 °C происходит незамедлительная «тепловая токсичность» при условии сохранения температуры по крайней мере в течение 1 с. Это приводит к необратимой гибели клеток в результате коагуляционного некроза. Фактически во время HIFU достигаются температуры намного выше этого уровня (как правило, более 80 °C), поэтому даже кратковременное воздействие может привести к гибели клеток. Механический стресс

и термальное повреждение вызывают клеточный некроз (при применении HIFU ткань разрушается за счет коагуляционного некроза) [31]. Повышение температуры ткани приводит к плавлению липидных мембран и денатурации белков, основному биологическому эффекту при использовании данной методики [31]. Однако воздействие большим, чем необходимо, количеством энергии приводит к механическому повреждению, которое может спровоцировать образование пузырьков газа и/или кавитации в тканях [32].

Образование внутритканевого газа обусловлено несколькими механизмами [29, 31, 32]. Первым механизмом является кипение, возникающее в результате превышения в ткани температуры предельной точки кипения жидкостей, которые она содержит. Кипение приводит к образованию «воздушных карманов», имеющих потенциал отражения ультразвукового сигнала и неконтролируемого изменения при HIFU [32]. Другой механизм — инерционная или стабильная кавитация. Из-за отрицательного давления во время инерционной кавитации внутри ткани образуются газовые микропузырьки. Из-за дальнейшего коллапса в результате высокого давления окружающей среды и температуры давление внутри микропузырьков стремительно увеличивается, что может привести к распространению газа в окружающие ткани в виде ударной волны [20, 31–34].

Современное оборудование для проведения HIFU

В настоящее время в серийном производстве находятся 2 устройства для проведения HIFU, которые могут быть использованы в лечении РПЖ: Ablatherm® (Edap-Technomed, Лион, Франция) и Sonablate® 500 V5 TCM (Focus Surgery, Индианаполис, США). При этом имеются некоторые различия в функциональных возможностях обоих аппаратов [33].

До последнего времени Ablatherm® имел различные трансдюсеры как для визуализации (7 МГц), так и для терапии (3 МГц), с фиксированной фокусной длиной 4 см. Визуализация ПЖ во время лечения была невозможна и выполнялась между зонами воздействия путем введения трансдюсера, формирующего изображение. Последняя модификация прибора Ablatherm® сочетает в себе зоны воздействия и зоны планирования, так что визуальная обратная связь во время терапии является возможной. Однако Ablatherm® использует протоколы терапии методом алгоритма с предварительной установкой уровней энергии, и оператор не имеет возможности изменять индивидуальные уровни импульсной энергии. Имеется ряд средств обеспечения безопасности, которые выполняют мониторинг энергетического воздействия на ректальную стенку для предотвращения повреждения данной области.

Система Sonablate® 500 V5 TCM состоит из ректального зонда (включающего трансдюсер) с рабочей

частотой 4 МГц. Данное сочетание позволяет оптимизировать визуализирующую и терапевтическую функции трансдьюсера. Прибор имеет преимущество в возможности визуализации эффекта воздействия на ПЖ после каждого импульса в терапевтическом цикле. Также в аппарате имеются возможности мониторинга температуры ректальной стенки. Планирование воздействия, проведение и мониторинг оперативного вмешательства контролируются с помощью пользовательского интерфейса, что позволяет хирургу прецизионно воздействовать на пораженную зону, регулировать фокальную длину трансдьюсера (в настоящее время 3, 4 или 4,5 см) и индивидуально изменять интенсивность мощности, доставляемой в каждую фокальную зону. Процедура «доставки воздействия» Sonablate® 500 V5 TCM на ПЖ состоит из 3 отдельных блоков. Сначала воздействию подвергается вентральная часть ПЖ, затем — средняя зона, далее — периферическая часть. В пределах каждой зоны создаются так называемые накладывающиеся поражения для усиления абляции. Данное устройство позволяет выполнять гемиабляцию, зональную абляцию и фокальную терапию выбранной зоны [34].

Тотальная HIFU-абляция предстательной железы

Лечение РПЖ с использованием оборудования для HIFU может применяться в диапазоне от небольшого фокуса до субтотальной абляции. Метод HIFU в терапии РПЖ в настоящее время — один из наиболее изученных вариантов органосохраняющего лечения, его результатам посвящено значительное количество отечественных и зарубежных публикаций [35–37]. Первое исследование, результаты которого продемонстрировали успех в лечении РПЖ с использованием HIFU, было опубликовано в 1995 г. S. Madersbacher и соавт. [38]. Другой значимой работой, опубликованной в 1999 г. и демонстрирующей успешное лечение с применением HIFU, явилось исследование J.Y. Chapelon и соавт. [39].

В настоящее время опубликован целый ряд работ, показывающих высокие онкологические результаты HIFU в сочетании с низким профилем осложнений [36, 40–44]. По данным систематического обзора G. Veegeman и соавт., общая 5-летняя выживаемость после применения HIFU составила 97–99 %, частота развития эректильной дисфункции — 0–74 %, частота развития симптомов нижних мочевых путей — 0,7–31 % [45]. В отечественных публикациях использования HIFU также показаны обнадеживающие онкологические и функциональные результаты лечения пациентов, соответствующие данным зарубежных исследований [37, 46–49].

Согласно мультицентровому исследованию L. Dickinson и соавт., проведенному в 2016 г., посвященному анализу результатов тотальной HIFU-абляции у 569 пациентов с РПЖ группы низкого риска

с медианой наблюдения 46 мес, канцерспецифическая выживаемость составила 87 %, частота развития инфекционных осложнений — 10,6 %, ректоуретральных свищей — 0,13 %. По результатам исследования до 88 % пациентов полностью удерживали мочу, 39 % пациентов сохранили показатели эректильной функции на дооперационном уровне [50].

Также одним из наиболее значимых исследований является систематический анализ C.R. Ramsay и соавт., проведенный в 2015 г. Анализ включал 4000 пациентов, подвергнутых HIFU, 3995 — криодеструкции, более 2600 — брахитерапии. Для криотерапии 5-летняя выживаемость составила 93 %, для HIFU — 99 %, для брахитерапии — 91 %, при этом показано сопоставимое число осложнений для всех видов органосохраняющего лечения РПЖ [51].

Одним из наиболее сложных вопросов является оценка предикторов, влияющих на эффективность HIFU. Хорошо изучен такой фактор, как интраоперационный отек ПЖ, который может привести к сохранению зон жизнеспособной злокачественной ткани после воздействия. Кроме этого, к изученным факторам относятся эффект поглощения тепла и кальцификация. Эффект поглощения тепла имеет отношение к зоне, которая перегревается на пути ультразвукового импульса и поэтому препятствует адекватному распространению ультразвука в целевой области. Данный феномен происходит при неадекватном временном периоде между импульсами для охлаждения ткани или в случае высокого содержания воды в зоне абляции, например при наличии кисты в структуре ПЖ. Также высокоvascularизированные ткани могут быть более резистентными к абляции в связи с эффектом поглощения тепла. Кальцификаты ПЖ приводят к реверберации и экранированию целевой области от части ультразвукового импульса, что приводит к неадекватному нагреванию ткани [52, 53].

В России несколько диссертационных работ посвящено повышению эффективности результатов HIFU в лечении РПЖ. Так, в диссертационной работе Г.Е. Крупинова рекомендован отказ от выполнения ультразвуковой абляции при локализации рака в апикальной зоне ПЖ [54]. В диссертационной работе К.И. Бадьяна выявлены основные предиктивные факторы развития рецидива после выполнения HIFU. Установлено, что наибольшую корреляционную связь с рецидивом имеют: инициальный уровень простатического специфического антигена (ПСА), количество положительных столбиков в биоптатах, наличие и выраженность перинеуральной инвазии, наличие перинеуральной инвазии в апикальной зоне, объем опухоли, наличие группы градации G₃ (ISUP), выраженность интраэпителиальной неоплазии, уровень экспрессии p53, bcl2. Автором разработана и внедрена в клиническую практику мультифакторальная прогностическая

модель риска развития рецидива РПЖ после HIFU [55]. Изучению результатов лечения больных РПЖ с использованием HIFU, а также анализу возможных причин биохимического и гистологического рецидива посвящен ряд научных работ, проведенных российскими исследователями [56–58].

Большинство опубликованных результатов терапии с использованием HIFU посвящено его эффективности в лечении всей железы, проведению тотальной абляции. R. Ganzer и соавт. сообщили онкологические и функциональные результаты 14-летнего периода наблюдения 538 мужчин после HIFU-терапии локализованного РПЖ. Биохимически подтвержденное отсутствие заболевания в течение 5 и 10 лет составило 81,0 и 61,0 % соответственно. В предыдущих исследованиях с использованием критериев ASTRO-PHOENIX отсутствие биохимического рецидива заболевания наблюдалось в диапазоне 45–84 % в 5-летнем периоде и 69,0 % – в 7-летнем [21]. В исследовании R. Ganzer и соавт. установлено, что метастазирование было зарегистрировано у 0,4–6 % больных групп низкого и промежуточного риска и у 15,4 % – высокого риска. У 18 (3,3 %) пациентов зафиксирована смерть от РПЖ [59].

Фокальный HIFU предстательной железы

В настоящее время одним из наиболее дискутируемых является вопрос отбора пациентов для проведения HIFU-абляции. Стратификация пациентов – один из основных факторов, определяющих последующие результаты HIFU-терапии, что подтверждается данными многих исследований отечественных и зарубежных урологов [60–62]. На сегодняшний день не существует стандартных критериев отбора «идеального» кандидата для первичной фокальной терапии. В 2007 г. Международная инициативная группа по РПЖ предложила весьма консервативные критерии отбора пациентов, сочтя фокальную терапию альтернативой для активного наблюдения у пациентов группы низкого риска [36]. К данным критериям относились уровень ПСА <10 нг/мл, отсутствие паттернов 4 и 5 в сумме по шкале Глисона. Для отбора пациентов рекомендовано использование расширенных схем биопсии, а также очень ограниченные критерии биопсии, в том числе максимальная длина опухоли 7 мм и пограничный процент общего поражения ПЖ не более 33 %. Другие консенсусные группы попытались ввести более «гибкие» критерии. Так, допускались пациенты группы промежуточного, а некоторые – более высокого риска РПЖ, тем самым воспринимая фокальную терапию в качестве альтернативной стратегии для пациентов, которым, как правило, рекомендована радикальная операция [63–66].

Отсутствие единообразных методологических подходов к отбору кандидатов для фокального лечения привело отчасти к дискредитации метода вследствие неудовлетворительных онкологических результатов [67]. Для преодоления существующих разногласий

в определении критериев отбора пациентов для фокальной терапии локализованного РПЖ в 2017 г. Международная консенсусная группа определила современные показания и критерии отбора для данного метода. По согласованному решению специалистов, входящих в группу, выполнение мультипараметрической магнитно-резонансной томографии (мпМРТ) с последующей систематической трансперинеальной биопсией и захватом подозрительных на рак очагов, а также с получением гистологического подтверждения наличия РПЖ должно являться необходимым условием в отборе кандидатов для фокального лечения. Однако по-прежнему существует неопределенность в отборе пациентов по критериям D'Amico (группа низкого/среднего риска, включение пациентов с гистологическими характеристиками опухоли Grade 2, Grade 3). Наиболее значимыми факторами в отборе пациентов для фокальной терапии локализованного РПЖ считаются размер опухолевого очага по данным мпМРТ, процентное соотношение размера выявленного очага к общему объему ПЖ, а также доказанный унилатеральный характер поражения.

В настоящее время необходимо продолжение исследований по отбору пациентов для фокального лечения РПЖ [68]. Залогом успешного проведения фокальной HIFU-терапии, по данным многих исследователей, является высокоточная предоперационная диагностика с использованием современных методик визуализации. Локализация опухоли в пределах ПЖ имеет важное значение для применения фокальной терапии. Общепринятых стандартов визуализации не разработано. Однако существуют рекомендации, к которым относятся проведение трансректальной биопсии под контролем ультразвука (ТРУЗ-биопсия), а также строгие критерии отбора пациентов только с низким уровнем риска РПЖ, использование вспомогательной визуализации (как правило, мпМРТ). Результаты исследований показали, что ТРУЗ-биопсия – далеко не всегда точный инструмент для определения кандидатов для фокального лечения и определения объема поражения ПЖ [69–76]. В результате в качестве метода выбора была рекомендована трансперинеальная (промежностная) биопсия, являющаяся в настоящее время «золотым стандартом» для определения локализации поражения в целях последующего применения фокальной терапии. Необходимо отметить, что данная методика выполнения биопсии, без сомнения, имеет более агрессивный характер и более высокий профиль осложнений [77–85]. Кроме этого, не существует единого мнения относительно того, какое количество точек достаточно для обнаружения клинически значимого рака. Результаты недавних исследований, в том числе российских ученых, показали, что при использовании трансперинеальной биопсии с картированием 5 мм было пропущено только 1 из 64 имеющихся

поражений, у которых визуализируемый объем поражения по данным мпМРТ был $\geq 0,5 \text{ см}^3$ [84, 86–88].

Таким образом, в настоящее время в мировой литературе отмечается увеличение количества исследовательских работ, посвященных проведению высокочастотной ультразвуковой фокальной абляции ПЖ. Связано это с ростом числа выполняемых пациентам мпМРТ и разработкой современных методик биопсии ПЖ. Данный подход отражает современные представления о переходе от тотального к фокальному лечению РПЖ у пациентов группы низкого риска. Первые данные о проведении фокальной терапии были опубликованы группой японских исследователей в 2008 г. [89]. Авторы сообщили о выполнении гемиабляции с использованием устройства HIFU Sonablate 500 в рамках небольшого ретроспективного исследования, в которое были включены пациенты, получившие воздействие на всю железу. В исследование вошли 29 пациентов, у которых по данным ТРУЗ-биопсии было обнаружено одностороннее поражение. Пациентам проведена абляция обеих периферических зон и одной половины переходной зоны; 10 % (3/28) больных имели положительный результат биопсии через 6 мес, 23,5 % (4/17) – через 12 мес.

Необходимо остановиться на анализе большого числа последующих исследований, посвященных фокальному HIFU при локализованных формах РПЖ. В 2016 г. было окончено проспективное 8-летнее исследование R. van Velthoven и соавт. с включением 50 пациентов с унилатеральным поражением ПЖ. Средний надир ПСА составил 1,6 нг/мл, при этом отмечено среднее время достижения надир ПСА, равное 3 мес, частота биохимического рецидива согласно критериям Stuttgart составила 36 %. Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость – 100 %. Полностью континентны были 93 % пациентов, сохраненная на дооперационном уровне эректильная функция отмечена у 80 % [90].

Интересным представляется исследование S. Albisinni и соавт., в котором проводилось сравнение эффективности робот-ассистированной РПЭ и HIFU-гемиабляции у пациентов с унилатеральным РПЖ. По данным авторов, к 36 мес наблюдения не отмечено разницы в числе пациентов, нуждавшихся в адъювантном лечении (максимальная андрогенная блокада, лучевая терапия), при этом онкологические результаты в обеих группах оказались сопоставимы [91].

В литературе имеются данные ряда проспективных клинических исследований, посвященных гемиабляции ПЖ. A. B. Fegoun и соавт. сообщили о результатах фокальной HIFU-гемиабляции, проведенной 12 пациентам. Медиана наблюдения составила 10 лет. Безрецидивная выживаемость была на уровне 90 % в течение 5 лет и 38 % – в течение 10 лет. В качестве осложнений зарегистрирован 1 случай задержки мочи, у 2 пациентов обнаружены инфекции мочевыводящих путей [92].

В работе H. U. Ahmed и соавт. сообщалось о результатах HIFU-гемиабляции у 20 пациентов с односторонним РПЖ. Через 6 мес результат биопсии подвергнутой абляции части ПЖ у 89 % мужчин был отрицательным. Через 12 мес наблюдения 95 % пациентов сообщили об эрекции, достаточной для полового акта, и 90 % пациентов – об отсутствии недержания мочи [93].

Высокие функциональные результаты после проведения фокальной терапии у тщательно отобранных пациентов с локализованным РПЖ установлены в работе J. A. Coleman, опубликованной в 2015 г. [94].

Одноцентровое исследование с проспективным дизайном, посвященное онкологическим и функциональным результатам фокальной абляции, направленной на разрушение очага «доминантного поражения», проведено H. U. Ahmed и соавт. в 2015 г. [95]. Выполнен анализ результатов лечения 56 пациентов со средним уровнем ПСА 7,4 нг/мл, при этом группа низкого риска составила 83,9 %. В целях детекции «доминантного поражения» авторами использовалась мпМРТ с последующей промежностной биопсией. По результатам исследования 71,4 % пациентов в послеоперационном периоде имели полное удержание мочи, 58,9 % пациентов могли достигнуть эрекции, достаточной для проведения полового акта, в 80,8 % случаев не выявлен рецидив заболевания к 1 году наблюдения. Авторы пришли к заключению о сохранении высоких функциональных результатов данного вида вмешательства при сопоставимых онкологических показателях [95].

Результаты одноцентрового проспективного исследования проведения HIFU-гемиабляции у 67 пациентов с унилатеральным поражением ПЖ представлены в 2016 г. E. R. Feijoo и соавт. Медиана наблюдения составила 12 мес; 56 из 67 пациентов имели отрицательный результат биопсии через 1 год. При этом авторы не сообщают о развитии симптомов нижних мочевых путей ни у одного пациента [96]. Исследования этой группы авторов продолжаются и в настоящее время. Исследование Lesion Control HIFU направлено на проведение абляции только на очаг «доминантного поражения» у 56 мужчин с использованием HIFU, а INDEX представляет собой международное многоцентровое исследование с участием 135 мужчин, в котором объединены все вышеуказанные протоколы, но, кроме того, стандартные биопсии картирования выполняют повторно через 3 года для определения сроков наличия прогрессирования поражений, не подвергавшихся воздействию.

Необходимо отметить публикации результатов мультицентровых исследований у пациентов после HIFU-гемиабляции. R. Ganzer и соавт. в 2018 г. опубликовали результаты проспективного мультицентрового исследования эффективности HIFU-гемиабляции, проведенной 51 пациенту с унилатеральным РПЖ

низкого риска. Средний уровень ПСА через 12 мес наблюдения составил 1,9 нг/мл. Гистологический рецидив установлен у 26,5 % пациентов. Потенция сохранена на дооперационном уровне у 21 из 30 пациентов с сохраненной эректильной функцией. Авторы отмечают сопоставимые онкологические результаты при небольшом уровне снижения функциональных [97].

Более крупное мультицентровое исследование IDEAL проведено P. Rischmann и соавт. в 2017 г. с участием 111 пациентов. Критерием отбора явилось наличие унilaterального рака низкого и промежуточного риска, подтвержденного данными мпМРТ и промежуточной биопсии ПЖ. После лечения у 101 пациента выполнена контрольная биопсия ПЖ, по результатам которой у 93 % пациентов не выявлено рецидива опухолевого поражения в пролеченной и контралатеральной доле. Эректильная функция сохранена у 78 % пациентов, полностью континенты были у 97 % больных [98]. Согласно анализу данных 366 пациентов, проведенному S. Albinini и соавт. в 2018 г. на базе 167 исследований, посвященных HIFU-гемиабляции, при среднем времени наблюдения 26 мес отрицательный результат биопсии имели 87 % пациентов, у 74 % больных сохранена потенция на дооперационном уровне, нормальное мочеиспускание зафиксировано в 96 % случаев [99].

Интересными представляются данные систематического обзора, охватывающего 222 исследования, который проведен N.A. Walker и соавт. в 2017 г. По данным обзора срок до восстановления показателей эректильной функции пациентов на дооперационном уровне составляет 12 мес. Однако при анализе обзора обращает на себя внимание гетерогенность групп пациентов. Авторы проанализировали результаты как фокальной, так и тотальной абляции ПЖ [100]. Противоречивые результаты получены в систематическом обзоре R. Golan и соавт., включившем 13 исследований, проведенных с участием 543 пациентов. По его результатам частота развития эректильной дисфункции составила 0–50 %, недержание мочи – 0–48 % [101].

В 2018 г. опубликованы данные 5-летнего мультицентрового проспективного исследования S. Guillaumier и соавт., проведенного с включением более 600 пациентов, посвященного результатам фокальной HIFU-абляции. В изучаемой когорте выживаемость без рецидива заболевания, безметастическая выживаемость, канцерспецифическая выживаемость и общая выживаемость составили 88, 98, 100 и 99 % соответственно [102].

Более крупная исследовательская работа A. Stabile и соавт. с использованием базы данных более 1000 пациентов опубликована в 2019 г. Пациентам проведена либо фокальная абляция, либо HIFU-гемиабляция. Основная цель исследования заключалась в оценке среднесрочных онкологических результатов лечения. Получены обнадеживающие результаты применения данной методики. Общая выживаемость через 24, 60 и 96 мес соответственно составила 99, 97 и 97 % [103].

На основании многочисленных данных группой из 65 ведущих мировых экспертов по органосохраняющей хирургии РПЖ в 2020 г. с применением Дельфийского метода был принят консенсус в отношении фокальной терапии. Данный документ опубликован в журнале *European Urology* и определяет стандартизированные протоколы оценки функциональных и онкологических критериев эффективности фокальных методов лечения РПЖ, а также унификацию номенклатуры и методологии динамического наблюдения за пациентами. Следует отметить разделение в данном документе определений органосохраняющего лечения локализованного РПЖ на фокальную терапию и парциальную абляцию ПЖ. Внедрение рекомендованной терминологии, а также стандартов наблюдения может способствовать получению однородно сопоставимых результатов и анализу данных в будущих клинических исследованиях, ускоряя тем самым процесс определения роли фокальной терапии в лечении РПЖ [104].

Таким образом, фокальное лечение РПЖ на сегодняшний день исследуется в большом количестве зарубежных протоколов и демонстрирует многообещающие онкологические и функциональные результаты. Необходимо отметить, что целью фокальной терапии является выборочное термальное воздействие на очаги РПЖ с сохранением интактной здоровой ткани в пределах ПЖ. Такая стратегия лечения в значительной степени зависит от точной локализации объема поражения ПЖ, что, в свою очередь, требует как стандартизированного подхода в определении объема поражения по данным мпМРТ, так и выбора оптимальной схемы таргетной биопсии для правильного отбора пациентов. Данный подход, демонстрирующий прогресс, который был достигнут в онкоурологии за несколько десятилетий научного поиска, дает возможность принять оптимальное решение относительно предполагаемого объема абляции у пациентов с РПЖ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Колонтарев К.Б. и др. Рак предстательной железы. Клинические рекомендации. Российское общество урологов. Ассоциация онкологов России. Российское общество онкоурологов. Российское общество клинической онкологии. М., 2018. [Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Kolontarev K.B. et al. Prostate cancer. Clinical Recommendations. Russian Society of Urology. Association of Oncologists of Russia. Russian Society of Oncurologists. Russian Society of Clinical Oncology. Moscow, 2018. (In Russ.)].
- Аляев Ю.Г., Глыбочко П.В., Пушкарь Д.Ю. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 496 с. [Alaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar D.Yu. Urology. Russian Clinical Recommendations. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. 496 p. (In Russ.)].
- Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В. и др. Ранняя диагностика рака предстательной железы. Методические рекомендации № 19. М.: АБВ-пресс, 2015. 56 с. [Pushkar D.Yu., Govorov A.V., Sidorenkov A.V. et al. Early diagnosis of prostate cancer. Guidelines No. 19. Moscow: ABV-press, 2015. 56 p. (In Russ.)].
- Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2016. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. 236 p. (In Russ.)].
- Русаков И.Г., Грицкевич А.А. Современные представления о лечении кастрационно-резистентного рака предстательной железы. Практическая онкология 2012;13(3):156–65. [Rusakov I.G., Gritskovich A.A. Modern views on the treatment of castration-resistant prostate cancer. *Prakticheskaya Oncologiya = Practical Oncology* 2012;13(3):156–65. (In Russ.)].
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
- Хмара Т.Г., Чехонацкая М.Л., Приезжева В.Н. и др. Сравнительный анализ данных клинико-лабораторных и лучевых методов диагностики при раке предстательной железы с учетом гистоморфологической градации опухоли по шкале Глисона. Бюллетень медицинских интернет-конференций 2014;4(1):68–71. [Khmara T.G., Chekhonatskaya M.L., Priezheva V.N. et al. Comparative analysis of clinical, laboratory and radiation diagnostic methods for prostate cancer taking into account the histomorphological gradation of the tumor according to the Gleason score. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Online Medical Conferences* 2014;4(1):68–71. (In Russ.)].
- Аполихин О.И., Алексеев Б.Я., Сивков А.В. и др. Комплексная лучевая и патоморфологическая диагностика рака предстательной железы. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2015;4:18. [Apolikhin O.I., Alekseev B.Ya., Sivkov A.V. et al. Complex radiation and pathomorphological diagnosis of prostate cancer. *Ul'trazvukovaya i funktsional'naya diagnostika = Ultrasound and Functional diagnostics* 2015;4:18. (In Russ.)].
- Павлова Т.В., Бессмертный Д.В., Павлов И.А. Рак предстательной железы как междисциплинарная проблема (обзор литературы и собственных исследований). Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация 2012;20(22–2(141)):93–6. [Pavlova T.V., Bessmertnyy D.V., Pavlov I.A. Prostate cancer as an interdisciplinary problem (review of literature and own research). *Nauchnye ведомosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya* 2012;20(22–2(141)):93–6. (In Russ.)].
- Моисеев П.И., Якимович Г.В., Океанов А.Т. и др. Рак в Европе: взгляд на проблему, сравнительный анализ некоторых показателей. Онкологический журнал 2014;8(3):13–23. [Moiseev P.I., Yakimovich G.V., Okeanov A.T. et al. Cancer in Europe: a look at the problem, a comparative analysis of some indicators. *Onkologicheskii zhurnal = Oncology Magazine* 2014;8(3):13–23. (In Russ.)].
- Петров С.Б., Ракул С.А., Галимов Р.Д. Лечение рака предстательной железы. Практическая онкология 2008;9(2):83. [Petrov S.B., Rakul S.A., Galimov R.D. Treatment of prostate cancer. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2008;9(2):83. (In Russ.)].
- De Carvalho T.M., Heijnsdiyk E.A., de Koning H.J. Estimating the risks and benefits of active surveillance protocols for prostate cancer: a microsimulation study. *BJU Int* 2017;119(4):560–6. DOI: 10.1111/bju.13542.
- Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: a review. *Arch Esp Urol* 2011;64(8):806–14.
- Dalela D., Karabon P., Sammon J. et al. Generalizability of the Prostate Cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT) results to contemporary North American men with prostate cancer. *Eur Urol* 2017;71(4):511–4. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.08.048.
- Wilt T.J., Brawer M.K., Jones K.M. et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367(3):203–13. DOI: 10.1056/NEJMoa1113162.
- Лумпов И.С., Амосов А.В., Крупинов Г.Е. и др. Фокальное лечение больных раком предстательной железы фокусированным высокоинтенсивным ультразвуком (HIFU). Медицинский вестник Башкортостана 2015;10(3):157–9. [Lumpov I.S., Amosov A.V., Krupinov G.E. et al. Focal treatment of patients with prostate cancer with focused high-intensity ultrasound (HIFU). *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2015;10(3):157–9. (In Russ.)].
- Schulman A.A., Polascik T.J. Most of patients with localized prostate cancer will be treated in the future? Opinion: No. *Int Braz Urol* 2017;43(4):584–7. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.04.03.
- Stabile A., Dell'Oglio P., De Cobelli F. et al. Association between Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) score for the index lesion and multifocal, clinically significant prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2018;1(1):29–36. DOI: 10.1016/j.euo.2018.01.002.
- Van der Poel H.G., van den Bergh R.C.N., Briers E. et al. Focal therapy in primary localised prostate cancer: The European Association of Urology position in 2018. *Eur Urol* 2018;74(1):84–91. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.01.001.
- Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Москвичева Л.И. и др. Возможности HIFU-терапии на современном этапе. Исследования и практика в медицине 2016;3(3):76–82. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8. [Suleymanov E.A., Filonenko E.V., Moskvicheva L.I. et al. The possibilities of HIFU therapy at the present stage. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal* 2016;3(3):76–82. (In Russ.)].
- Alkhorayef M., Mahmoud M.Z., Alzimami K.S. et al. High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) in localized prostate cancer treatment. *Pol J Radiol* 2015;80:131–41. DOI: 10.12659/PJR.892341.
- Абоян И.А., Галстян А.М., Гранкина А.О., Максимов А.Ю. HIFU: перспективы применения в онкоурологии. Политематический сетевой электронный на-

- учный журнал Кубанского государственного аграрного университета 2016;(122):264–77. [Aboyan I.A., Galstyan A.M., Grankina A.O., Maksimov A.Yu. HIFU: prospects of application in oncurology. Politematicheskiy setevoj elektronnyy nauchnyy zhurnal Kubanskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Polythematic Network Electronic Scientific Journal of the Kuban State Agrarian University 2016;(122):264–77. (In Russ.)].
23. Абоян И.А., Бадьян К.И., Пакус С.М. и др. Место HIFU в лечении рака предстательной железы. Современное состояние проблемы (обзор литературы). Уральский медицинский журнал 2017;(146):69–74. [Aboyan I.A., Badyan K.I., Pakus S.M. et al. Place HIFU in the treatment of prostate cancer. The current state of the problem (literature review). Ural'skiy meditsinskiy zhurnal = Ural Medical Journal 2017;(146):69–74. (In Russ.)].
 24. Warmuth M., Johansson T., Mad P. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *Mad Eur Urol* 2010;58(6):803–15. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.09.009.
 25. Chaussy Ch., Tilki D., Thüroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: current role. *J Cancer Ther* 2013;4:59–73.
 26. Mc Dannold N., Hynynen K. Quality assurance and system stability of a clinical MRI-guided focused ultrasound system: four-year experience. *Med Phys* 2006;33(11):4307–13. DOI: 10.1118/1.2352853.
 27. Linke C.A., Carstensen E.L., Frizzell L.A. et al. Localized tissue destruction by high-intensity focused ultrasound. *Arch Surg* 1973;107(6):887–91. DOI: 10.1001/archsurg.1973.01350240053015.
 28. Bamber J.C., Hill C.R. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. *Ultrasound Med Biol* 1979;5(2):149–57. DOI: 10.1016/0301-5629(79)90083-8.
 29. Frizzell L.A. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high intensity focused ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 1988;35(5):578–81. DOI: 10.1109/58.8036.
 30. Goss S., Fry F. The effect of high intensity ultrasonic irradiation on tumor growth. *IEEE Trans. Sonics Ultrason* 1984; SU-31(5):491–6.
 31. Ma C.M., Chen X., Cvetkovic D., Chen L. An *in-vivo* investigation of the therapeutic effect of pulsed focused ultrasound on tumor growth. *Med Phys* 2014;41(12):122901. DOI: 10.1118/1.4901352.
 32. Абоян И.А., Бадьян К.И., Грачев С.В. и др. Рак предстательной железы: актуальные вопросы стадирования и прогнозирования. Журнал фундаментальной медицины и биологии 2016;(3):51–5. [Aboyan I.A., Badyan K.I., Grachev S.V. et al. Prostate cancer: topical staging and prediction issues. *Zhurnal fundamental'noy meditsiny i biologii = Journal of Basic Medicine and Biology* 2016;(3):51–5. (In Russ.)].
 33. Marshall S., Taneja S. Focal therapy for prostate cancer: the current status. *Prostate Int* 2015;3(2):35–41. DOI: 10.1016/j.pnil.2015.03.007.
 34. Barnett S.B., ter Haar G.R., Ziskin M.C. et al. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1994;20(3):205–18. DOI: 10.1016/0301-5629(94)90060-4.
 35. Curiel L., Chavrier F., Gignoux B. et al. Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high-intensity focused ultrasound prostate treatment. *Med Biol Eng Comput* 2004;42(1):44–54. DOI: 10.1007/BF02351010.
 36. Eggener S.E., Scardino P.T., Carroll P.R. et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a critical appraisal of rationale and modalities. *International Task Force on Prostate Cancer and the Focal Lesion Paradigm. Urology* 2007;178(6):2260–7. DOI: 10.1016/j.juro.2008.04.045.
 37. Абоян И.А., Галстян А.М., Бадьян К.И., Пакус С.М. HIFU-гемиабляция у пациентов с локализованными формами рака предстательной железы. Экспериментальная и клиническая урология 2018;(1):42–6. DOI: 10.29188/2222-8543-2018-9-1. [Aboyan I.A., Galstyan A.M., Badyan K.I., Pakus S.M. HIFU hemiablation in patients with localized forms of prostate cancer. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya = Experimental and Clinical Urology* 2018;(1):42–6. (In Russ.)].
 38. Madersbacher S., Pedevilla M., Vingers L. et al. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer *in vivo*. *Cancer Res* 1995;55(15):3346–51.
 39. Chapelon J.Y., Ribault M., Vernier F. et al. Treatment of localised prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound. *Eur J Ultrasound* 1999;9(1):31–8. DOI: 10.1016/s0929-8266(99)00005-1.
 40. Chaussy C.G., Thüroff S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: a review. *J Endourology* 2017;31(S1):S30–7. DOI: 10.1089/end.2016.0548.
 41. Crouzet S., Rouviere O., Martin X., Gelet A. High-intensity focused ultrasound as focal therapy of prostate cancer. *Curr Opin Urology* 2014;24(3):225–30. DOI: 10.1016/s0929-8266(99)00005-1.
 42. Chapelon J.Y., Rouviere O., Crouzet S., Gelet A. Prostate Focused Ultrasound Therapy. *Adv Exp Med Biol* 2016;880:21–41. DOI: 10.1007/978-3-319-22536-4_2.
 43. Ganzer R., Franiel T., Köllermann J. et al. Focal therapy of prostate cancer. *Urology A* 2017;56(10):1335–46. DOI: 10.1007/s00120-017-0488-z.
 44. Sundaram K.M., Chang S.S., Penson D.F., Arora S. Therapeutic ultrasound and prostate cancer. *Semin Int Radiol* 2017;34(2):187–200. DOI: 10.1055/s-0037-1602710.
 45. Veereman G., Jonckheer P., Desomer A. et al. Systematic review of the efficacy and safety of high-intensity focussed ultrasound for localised prostate cancer. *Eur Urol Focus* 2015;1(2):158–70. DOI: 10.1016/j.euf.2015.04.006.
 46. Соловов В.А., Орлов А.Е., Воздвиженский М.О. и др. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты. Известия Самарского научного центра РАН 2015;17(2–3):682–5. [Solovov V.A., Orlov A.E., Vozdvizhenskiy M.O. et al. High-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) of prostate cancer in 976 patients: 7-year results. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN = Bulletin of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2015;17(2–3):682–5. (In Russ.)].
 47. Губанов Е.С., Боряев Е.А., Зимичев А.А. Урологические осложнения HIFU-терапии рака предстательной железы: мировой и отечественный опыт. Самарский государственный медицинский университет 2016;(1–2):133–8. [Gubanov E.S., Boryaev E.A., Zimichev A.A. Urological complications of HIFU-therapy of prostate cancer: international and domestic experience. *Samarskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet = Samara State Medical University* 2016;(1–2):133–8. (In Russ.)].
 48. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Григорян В.А. и др. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы. Онкоурология 2007;(2):34–41. [Alyayev Yu.G., Krupinov G.E., Grigoryan V.A. et al. High-intensity focused ultrasound in the treatment of prostate cancer. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2007;(2):34–41. (In Russ.)].
 49. Глыбочко П.В., Фомкин Р.Н., Понукалин А.Н. и др. Первый опыт применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) в лечении рака простаты. Саратовский научно-медицинский журнал 2009;5(4):599–603. [Glybochko P.V., Fomkin R.N., Ponukalin A.N. et al. First experience with high intensity focused

- ultrasound ablation (HIFU) in the treatment of prostate cancer. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2009;5(4):599–603. (In Russ.).
50. Dickinson L., Arya M., Afzal N. et al. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of nonmetastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *Eur Urol* 2016;70(4):668–74. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.02.054.
 51. Ramsay C.R., Adewuyi T.E., Gray J. et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015;19(49):1–490. DOI: 10.3310/hta19490.
 52. Pfeiffer D., Berger J., Gross A. Single application of high-intensity focused ultrasound as primary therapy of localized prostate cancer: treatment-related predictors of biochemical outcomes. *Asian J Urology* 2015;2(1):46–52. DOI: 10.1016/j.ajur.2014.08.009.
 53. Chen P.Y., Chiang P.H., Liu Y.Y. et al. Primary whole gland ablation for localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: the important predictors of biochemical recurrence. *Int J Urology* 2018;25(6):615–20. DOI: 10.1111/iju.13581.
 54. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.23. М., 2010. 246 с. [Krupinov G.E. Treatment of patients with prostate cancer with high-intensity focused ultrasound. Dis. ... doctor of medical sciences: 14.01.23. Moscow, 2010. 246 p. (In Russ.).]
 55. Бадьян К.И. Современные подходы к прогнозированию риска развития рецидива рака предстательной железы после HIFU. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2018. [Badyan K.I. Modern approaches to predicting the risk of recurrence of prostate cancer after HIFU. Abstract of thesis of the candidate of medical sciences, 2018. (In Russ.).]
 56. Иманкулов С.Б., Жампейсов Н.К., Оскенбаева К.К. Ультразвуковая абляция (HIFU терапия) в лечении рака почки. *Клиническая медицина Казахстана* 2014;1(31):91–2. [Imankulov S.B., Zhampeyisov N.K., Oskenbaeva K.K. Ultrasound ablation (HIFU therapy) in the treatment of kidney cancer. *Klinicheskaya meditsina Kazakhstana = Clinical Medicine of Kazakhstan* 2014;1(31):91–2. (In Russ.).]
 57. Фомкин Р.Н., Шатылко Т.В. Надир ПСА как основной предиктор рецидива локализованного рака простаты после HIFU-абляции. *Урология* 2016;5(5):489–96. DOI: 10.18484/2305-0047.2016.5.489. [Fomkin R.N., Shatylo T.V. Nadir PSA as the main predictor of relapse of localized prostate cancer after HIFU ablation. *Urology* 2016;5(5):489–96. (In Russ.).]
 58. Гулиев Ф.А. Предикторы биохимического прогрессирования рака предстательной железы. *Казанский медицинский журнал* 2017;98(6):890–4. [Guliyev F.A. Predictors of biochemical progression of prostate cancer. *Kazanskiy medicinskiy zhurnal = Kazan Medical* 2017;98(6):890–4. (In Russ.).]
 59. Ganzer R., Fritsche H.M., Brandtner A. et al. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int* 2013;112(3):322–9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x.
 60. Неймарк А.И., Тачалов М.А., Неймарк Б.А. Возможности HIFU (high intensity focused ultrasound)-терапии в лечении локализованного рака предстательной железы. *Медицина и образование в Сибири* 2013;5(5):17. [Neymark A.I., Tachalov M.A., Neymark B.A. Features of HIFU (high intensity focused ultrasound)-therapy in the treatment of localized prostate cancer. *Meditsina i obrazovanie v Sibiri = Journal of Siberian Medical Sciences* 2013;5(5):17. (In Russ.).]
 61. Попков В.М., Фомкин Р.Н., Блюмберг Б.И. Прогностические факторы в оценке эффективности результатов лечения больных локализованным раком простаты с помощью HIFU-абляции. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2013;9(1):116–21. [Popkov V.M., Fomkin R.N., Blumberg B.I. Prognostic factors in evaluating the effectiveness of treatment results for patients with localized prostate cancer using HIFU ablation. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2013;9(1):116–21. (In Russ.).]
 62. Edison E., Tariq Shah T., Ahmed H.U. Focal ablation of early-stage prostate cancer: candidate selection, treatment guidance, and assessment of outcome. *Urol Clin North Am* 2017;44(4):575–85. DOI: 10.1016/j.ucl.2017.07.006.
 63. Bostwick D.G., Waters D.J., Farley E.R. et al. Group consensus reports from the Consensus Conference on Focal Treatment of Prostatic Carcinoma, Celebration, Florida, February 24, 2006. *Urology* 2007;70(6 Suppl):42–4. DOI: 10.1016/j.urology.2007.07.037.
 64. De la Rosette J., Ahmed H., Barentsz J. et al. Focal therapy in prostate cancer-report from a consensus panel. *J Endourol* 2010;24(5):775–80. DOI: 10.1089/end.2009.0596.
 65. Ahmed H.U., Akin O., Coleman J.A. et al. Transatlantic Consensus Group on active surveillance and focal therapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;109(11):1636–47. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10633.x.
 66. Langley S., Ahmed H.U., Al-Qaisieh B. et al. Report of a consensus meeting on focal low dose rate brachytherapy for prostate cancer. *BJU Int* 2012;109 (Suppl 1):7–16. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10825.x.
 67. Donaldson I.A., Alonzi R., Barratt D. et al. Focal therapy: patients, interventions, and outcomes--a report from a consensus meeting. *Eur Urol* 2015;67(4):771–7. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.09.018.
 68. Tay K.J., Schulman A.A., Sze C. et al. New advances in focal therapy for early stage prostate cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2017;17(8):737–43. DOI: 10.1080/14737140.2017.1345630.
 69. Polascik T.J., Mayes J.M., Schroeck F.R. et al. Patient selection for hemiablatable focal therapy of prostate cancer: variables predictive of tumor unilaterality based upon radical prostatectomy. *Cancer* 2009;115(10):2104–10. DOI: 10.1002/cncr.24258.
 70. Tsivian M., Moreira D.M., Sun L. et al. Biopsy accuracy in identifying unilateral prostate cancer depends on prostate weight. *Urol Oncol* 2012;30(1):21–5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.11.001.
 71. Mayes J.M., Mouraviev V., Sun L. et al. Can the conventional sextant prostate biopsy accurately predict unilateral prostate cancer in low-risk, localized, prostate cancer? *Urol Oncol* 2011;29(2):166–70. DOI: 10.1016/j.urolonc.2009.03.011.
 72. Gallina A., Maccagnano C., Suardi N. et al. Unilateral positive biopsies in low risk prostate cancer patients diagnosed with extended transrectal ultrasound-guided biopsy schemes do not predict unilateral prostate cancer at radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110(2 Pt 2):E64–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10762.x.
 73. Katz B., Srougi M., Camara-Lopes L.H. et al. The accuracy of pathological data for the prediction of insignificant prostate cancer. *Int. Braz J Urol* 2012;38(6):760–8. DOI: 10.1590/1677-553820133806760.
 74. Sinnott M., Falzarano S.M., Hernandez A.V. et al. Discrepancy in prostate cancer localization between biopsy and prostatectomy specimens in patients with unilateral positive biopsy: implications for focal therapy. *Prostate* 2012;72(11):1179–86. DOI: 10.1002/pros.22467.
 75. Washington S.L., Bonham M., Whitson J.M. et al. Transrectal ultrasonography-guided biopsy does not reliably identify dominant cancer location in men with low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2012;110(1):50–5. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10704.x.
 76. Berg K.D., Toft B.G., Røder M.A. et al. Is it possible to predict low-volume and insignificant prostate cancer by core needle biopsies? *APMIS* 2013;121(4):257–65. DOI: 10.1111/j.1600-0463.2012.02965.x.

77. Onik G., Miessau M., Bostwick D.G. Three-dimensional prostate mapping biopsy has a potentially significant impact on prostate cancer management. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4321–6. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.3497.
78. Ahmed H.U., Hu Y., Carter T. et al. Characterizing clinically significant prostate cancer using template prostate mapping biopsy. *J Urol* 2011;186(2):458–64. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.147.
79. Barqawi A.B., Rove K.O., Gholizadeh S. et al. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol* 2011;186(1):80–5. DOI: 10.1016/j.juro.2011.03.005.
80. Hossack T., Patel M.I., Huo A. et al. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. *J Urol* 2012;188(3):781–5. DOI: 10.1016/j.juro.2012.05.006.
81. Huo A.S., Hossack T., Symons J.L. et al. Accuracy of primary systematic template guided transperineal biopsy of the prostate for locating prostate cancer: a comparison with radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2012;187(6):2044–9. DOI: 10.1016/j.juro.2012.01.066.
82. Hu Y., Ahmed H.U., Carter T. et al. A biopsy simulation study to assess the accuracy of several transrectal ultrasonography (TRUS)-biopsy strategies compared with template prostate mapping biopsies in patients who have undergone radical prostatectomy. *BJU Int* 2012;110(6):812–20. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.10933.x.
83. Long J.A., Hungn N., Baumann M. et al. Development of a novel robot for transperineal needle-based interventions: focal therapy, brachytherapy and prostate biopsies. *J Urol* 2012;188(4):1369–74. DOI: 10.1016/j.juro.2012.06.003.
84. Crawford E.D., Rove K.O., Barqawi A.B. et al. Clinical-pathologic correlation between transperineal mapping biopsies of the prostate and three-dimensional reconstruction of prostatectomy specimens. *Prostate* 2013;73(7):778–87. DOI: 10.1002/pros.22622.
85. Losa A., Gadda G.M., Lazzeri M. et al. Complications and quality of life after template-assisted transperineal prostate biopsy in patients eligible for focal therapy. *Urology* 2013;81(6):1291–6. DOI: 10.1016/j.urology.2012.11.078.
86. Глыбочко П.В., Восканян Г.А., Винаров А.З. и др. Визуализация рака предстательной железы с использованием магниторезонансной спектроскопии. *Медицинский вестник Башкортостана* 2013;8(2):241–5. [Glybochko P.V., Voskanyan G.A., Vinarov A.Z. et al. Visualization of prostate cancer using magnetic resonance spectroscopy. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Medical Bulletin of Bashkortostan* 2013;8(2):241–5. (In Russ.)].
87. Садченко А.В., Говоров А.В., Пушкарь Д.Ю., Васильев А.О. Сатурационная биопсия предстательной железы (обзор литературы). *Онкоурология* 2013;9(3):70–5. [Sadchenko A.V., Govorov A.V., Pushkar D.Yu., Vasiliev A.O. Saturation biopsy of the prostate gland (literature review). *Onkourologiya = Cancer Urology* 2013;9(3):70–5. (In Russ.)].
88. Коробкин А.С., Шария М.А., Восканян Г.А., Винаров А.З. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия* 2015;16(1):53–61. DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-53-61. [Korobkin A.S., Sharia M.A., Voskanyan G.A., Vinarov A.Z. Multiparameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of prostate cancer. *Andrology and Genital Surgery* 2015;16(1):53–61. (In Russ.)].
89. Muto S., Yoshii T., Saito K. et al. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(3):192–9. DOI: 10.1093/jjco/hym173.
90. Van Velthoven R., Aoun F., Marcellis Q. et al. A prospective clinical trial of HIFU hemiablation for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19(1):79–83. DOI: 10.1038/pcan.2015.55.
91. Albisinni S., Aoun F., Bellucci S. et al. Comparing high intensity focal ultrasound hemiablation to robotic radical prostatectomy in the management of unilateral prostate cancer: a matched-pair analysis. *J Endourology* 2017;31(1):14–9. DOI: 10.1089/end.2016.0702.
92. Fegoun A.B., Barret E., Prapotnich D. et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int Braz J Urol* 2011;37(2):213–9; discussion 220–2. DOI: 10.1590/s1677-55382011000200008.
93. Ahmed H.U., Freeman A., Kirkham A. et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. *J Urol* 2011;185(4):1246–54. DOI: 10.1016/j.juro.2010.11.079.
94. Coleman J.A. Functional outcomes of partial prostate ablation and focal therapy: are we managing expectations of a bar set too high. *Curr Opin Urology* 2015;25(3):220–4. DOI: 10.1097/MOU.000000000000169.
95. Ahmed H.U., Dickinson L., Charman S. et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localized prostate cancer: a prospective development study. *Eur Urol* 2015;68(6):927–36. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.01.030.
96. Feijoo E.R., Sivaraman A., Barret E. et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: a prospective evaluation of oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2016;69(2):214–20. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.06.018.
97. Ganzer R., Hadaschik B., Pahernik S. et al. Prospective multicenter phase II study on focal therapy (hemiablation) of the prostate with high intensity focused ultrasound. *J Urol* 2018;199(4):983–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.10.033.
98. Rischmann P., Gelet A., Riche B. et al. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol* 2017;71(2):267–73. DOI: 10.1016/j.eururo.2016.09.039.
99. Albisinni S., Melot C., Aoun F. et al. Focal treatment for unilateral prostate cancer using HIFU: a comprehensive study of pooled data. *J Endourol* 2018;32(9):797–804. DOI: 10.1089/end.2018.0130.
100. Walker Faure N.A., Norris J.M., Shah T.T. et al. A comparison of time taken to return to baseline erectile function following focal and whole gland ablative therapies for localized prostate cancer: a systematic review. *Urol Oncol* 2018;36(2):67–7. DOI: 10.1016/j.urolonc.2017.12.002.
101. Golan R., Bernstein A.N., McClure T.D. et al. Partial gland treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound in the primary and salvage settings: a systematic review. *J Urol* 2017;198(5):1000–9. DOI: 10.1016/j.juro.2017.03.137.
102. Guillaumier S., Peters M., Arya M. et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant nonmetastatic prostate cancer. *Eur Urol* 2018;74(4):422–9. DOI: 10.1016/j.eururo.2018.06.006.
103. Stabile A., Orczyk C., Hosking-Jervis F. et al. Medium-term oncological outcomes in a large cohort of men treated with either focal or hemi-ablation using high-intensity focused ultrasonography for primary localized prostate cancer. *BJU Int* 2019;124(3):431–40. DOI: 10.1111/bju.14710.
104. Lebastchi A.H., George A.K., Polascik T.J. et al. Standardized nomenclature and surveillance methodologies after focal therapy and partial gland ablation for localized prostate cancer: an international multidisciplinary consensus. *Eur Urol* 2020. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.05.018.

Вклад авторов

И.А. Абоян: разработка дизайна обзора, редактирование статьи;

С.М. Пакус, К.И. Бадьян, А.В. Хасигов, А.М. Галстян: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи.

Authors' contributions

I.A. Aboyan: review design development, article editing;

S.M. Pakus, K.I. Badyan, A.V. Hasigov, A.M. Galstyan: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 07.11.2019. Принята к публикации: 07.07.2020.

Article submitted: 07.11.2019. Accepted for publication: 07.07.2020.