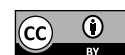


УДК 616.65-006.6: 615.837.3
<https://doi.org/10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51>



Оптимизация HIFU-монотерапии рака предстательной железы

© Константин В. Поздняков, Владимир В. Базаев, Валерий В. Дутов

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»
129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корпус 1

Аннотация

Введение. Одним из наиболее исследуемых альтернативных методов лечения локализованного рака простаты (РП) является ультразвуковая абляция (HIFU — High-intensity Focused Ultrasound — высокоинтенсивный фокусированный ультразвук). Несмотря на то, что мировая история применения данного метода лечения РП насчитывает более 15 лет, рамки применения метода окончательно не определены.

Цель исследования. Изучить результаты применения ультразвуковой абляции в лечении пациентов с локализованным и местно-распространённым РП.

Материалы и методы. В исследование включено 147 пациентов с РП, получивших лечение методом HIFU на аппарате Ablatherm® («EDAP TMS», Vaulx-en-Velin, Lyon, France). В группу 1 вошли пациенты с локализованным и местно-распространённым РП, пролеченные на этапе набора опыта и оценки результатов лечения ($n = 82$). В группу 2 включены пациенты с локализованным РП низкой и средней степени онкологического риска ($n = 65$). Число сеансов в группе 1 разнилось от одного (65) до двух (17). Необходимость в выполнении повторного сеанса была связана с неэффективностью первого. HIFU также выполнялась после неудачи дистанционной лучевой (2), и фотодинамической (1) терапии. В группе 2 — 61 пациенту проведено по одному сеансу лечения, 4 больным — по два сеанса. Средние сроки катамнеза для пациентов группы 1 составили $17,4 \pm 5,2$ (3 – 29) месяца, для группы 2 — $18,2 \pm 7,3$ (3 – 29) месяца.

Результаты. В группе 1 у пациентов при низкой степени онкологического риска снижение простат-специфического антигена (ПСА) крови ниже порогового значения и отсутствие его достоверного роста за период наблюдения отмечено в 87,5% случаев (28 больных), при средней степени онкологического риска — в 65,6% случаев (21 пациент), при высокой степени — в 27,7% случаев (5 пациентов). У 34,1% (28 пациентов) лечение было неэффективно, 21 из них выполнена повторная ультразвуковая абляция простаты, 7 больных получили в последующем дистанционную лучевую терапию. Полученные результаты заставили нас отказаться от применения HIFU у пациентов с исходным уровнем ПСА крови выше 20 нг/мл и местно-распространённой формой заболевания. В группе 2 биохимический рецидив отмечен у 9 пациентов. При контрольной биопсии у 6 пациентов подтверждён местный рецидив, что стало основанием для проведения повторного сеанса HIFU (4). Пятерым пациентам назначена адъювантная гормональная терапия. Суммарная эффективность проведённого лечения в группе 2 составила 86,2%.

Заключение. Результаты подтверждают положение о том, что HIFU является методом лечения только локализованного РП. Оценка первоначальных результатов побудила отказаться от проведения лечения данным методом пациентов как с местно-распространённым процессом, так и с локализованным РП высокой степени риска.

Ключевые слова: рак простаты; простата; ультразвуковая абляция; HIFU

Аббревиатуры: высокоинтенсивный фокусированный ультразвук — (high-intensity focused ultrasound — HIFU; дистанционная лучевая терапия (ДЛТ); магнитно-резонансная томография (МРТ); мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ); простата (ПР); простат-специфический антиген (ПСА); рак простаты (РП); радикальная простатэктомия (РПЭ); трансуретральная резекция простаты (ТУРП); ультразвуковое исследование (УЗИ); цветное доплеровское картирование (ЦДК)

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

✉ **Корреспондирующий автор:** Валерий Викторович Дутов; e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Поступила в редакцию: 04.05.2021. Принята к публикации: 08.02.2022. Опубликовано: 26.03.2022.

Для цитирования: Поздняков К.В., Базаев В.В., Дутов В.В. Оптимизация HIFU-монотерапии рака предстательной железы. *Вестник урологии*. 2022;10(1):42-51. DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51.

■ Optimization of HIFU monotherapy for prostate cancer

© Konstantin V. Pozdnyakov, Vladimir V. Bazaev, Valery V. Dutov

Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Russian Federation, 129110, Moscow, 61/2 bldg. 1 Shchepkina St.

Abstract

Introduction. One of the most researched alternative treatments for localized prostate cancer (PCa) is ultrasound ablation (HIFU – High-intensity Focused Ultrasound). Although the world history of the application of this method of PCa treatment is more than 15 years old, the scope of the application of the method has not finally been determined.

Objective. To study the results of the application of ultrasound ablation in the treatment of patients with localized and locally advanced PCa.

Materials and methods. The study included 147 patients with PCa who underwent HIFU treatment using the Ablatherm® device («EDAP TMS», Vaulx-en-Velin, Lyon, France). Group 1 included patients with localized and locally advanced PCa treated at the stage of gaining experience and evaluating the results of treatment (n = 82). Group 2 consisted of patients with localized PCa of low and moderate oncological risk (n = 65). The number of sessions in group 1 varied from 1 (65) to 2 (17). The need to perform a second session was associated with the ineffectiveness of the first. HIFU was also performed after the failure of external beam radiation (2), and photodynamic (1) therapy. In group 2, 61 patients received one treatment session, 4 patients received 2 sessions each. The mean follow-up time for the patients in group 1 was 17.4 ± 5.2 (3 – 29) months, for group 2 was 18.2 ± 7.3 (3 – 29) months.

Results. In group 1 of patients with a low degree of oncological risk, a decrease in blood prostate-specific antigen (PSA) below the threshold value and the absence of its significant increase during the observation period was noted in 87.5% of cases (28 patients), with an average degree of oncological risk in 65.6% of cases (21 patients), with a high degree in 27.7% of cases (5 patients). In 34.1% (28 patients), the treatment was ineffective, 21 of them underwent repeated ultrasound ablation of the prostate, and 7 patients received subsequent external beam radiation therapy. These results led us to abandon the use of HIFU in patients with baseline blood PSA levels greater than 20 ng/ml and locally advanced disease. In group 2, biochemical recurrence was noted in 9 patients. A control biopsy in 6 patients confirmed local recurrence, which became the basis for a second HIFU session (4). Five patients received adjuvant hormonal therapy. The total effectiveness of the treatment in group 2 was 86.2%.

Conclusion. The results support the notion that HIFU is a treatment option for localized PCa only. The evaluation of the initial results led us to abandon treatment with this method in patients with locally advanced and high-risk localized PCa.

Keywords: prostate cancer; prostate; ultrasound ablation; HIFU

Abbreviations: high-intensity focused ultrasound (HIFU); external beam radiation therapy (EBRT); magnetic resonance imaging (MRI); multisliced computed tomography (MSCT); prostate (PR); prostate-specific antigen (PSA); prostate cancer (PCa); radical prostatectomy (RP); transurethral resection of the prostate (TURP); ultrasound (US); color Doppler flow mapping (CDFM)

Financing. The study was not sponsored.

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

Author's contribution: All authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

✉ **Corresponding author:** Valery Viktorovich Dutov; e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Received: 05/04/2021. **Accepted:** 02/08/2022. **Published:** 03/26/2022.

For citation: Pozdnyakov K.V., Bazaev V.V., Dutov V.V. Optimization of HIFU monotherapy for prostate cancer. *Vesnt.Urol.* 2022;10(1):42-51. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2022-10-1-42-51.

Введение

С увеличением популяции мужчин с раком простаты (РП) вследствие роста продолжительности жизни и широкого внедрения скрининговых методов диагностики и биопсии простаты (ПР) особо остро вста-

ёт вопрос о выборе метода лечения [1]. В большей степени это касается случаев локализованного РП. Среди признанных методов ведения пациентов находятся такие противоположные опции, как активное наблюдение и радикальное лечение — ра-

дикальная простатэктомия (РПЭ) или дистанционная лучевая терапия (ДЛТ).

Недостатками активного наблюдения является психологический дискомфорт (беспокойство) пациентов в связи с отсутствием лечения при уже установленном диагнозе и нежелательная отсрочка радикального лечения, возникающая, по данным ряда авторов, приблизительно у одной трети пациентов по мере прогрессии заболевания [2]. К недостаткам радикальных методов лечения РП относят риск возникновения значимых для пациента осложнений, прежде всего касающихся эректильной дисфункции и функции удержания мочи. Проблематичность выбора метода лечения самим пациентом подтверждает и тот факт, что среди практикующих врачей отсутствует определенный консенсус по данному вопросу. Так, по опросу, проведенному J. Singh et al. [3] гипотетическому пациенту с локализованным РП, 29% лечащих врачей предложили выжидательную тактику, 33% — ДЛТ, 39% — РПЭ.

Разработка альтернативных методик была призвана заполнить существующую нишу между двумя крайностями на линейке имеющихся способов лечения локализованного РП. К таким высокотехнологичным и малоинвазивным технологиям относятся методы, в основу которых положены высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (high-intensity focused ultrasound — HIFU), криодеструкция, радиочастотная интерстициальная абляция, фотодинамическая терапия и другие. Развитию и внедрению локальных методов лечения способствовал и тот факт, что подавляющее большинство случаев (75 – 80%) выявляемого РП приходится на мужчин старших (65+ лет) возрастных групп [1], отягченных сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой и легочной систем, что может стать препятствием к проведению радикального оперативного вмешательства.

Одним из наиболее распространенных и адаптированных альтернативных методов лечения локализованного РП является HIFU-терапия. Несмотря на то, что мировая история применения данного метода лечения РП насчитывает около двух десятилетий, до настоящего времени окончательно не определены рамки его применения. Имеется относительно небольшое число рандомизированных исследований, касаю-

щихся клинического эффекта, возможных осложнений и отдаленных результатов применения HIFU-терапии. Также до конца не определены критерии оценки этих результатов. В силу этого HIFU в руководствах Европейской Ассоциации Урологов до 2014 года (а также в настоящее время) определяется как экспериментальный метод лечения. Поэтому всесторонняя оценка клинической эффективности и переносимости метода пациентами в различных клиниках, в которых этот метод применяется, позволяет приблизить тот момент, когда будет окончательно определено место данного метода лечения у пациентов с РП.

Цель исследования: изучить результаты применения ультразвуковой абляции в лечении пациентов с локализованным и местно-распространенным РП.

Материалы и методы

В исследование были включены 147 пациентов с РП, получившие лечение методом HIFU на аппарате «Ablatherm» («EDAP TMS», Vaulx-en-Velin, Lyon, France). Всем пациентам была проведена верификация диагноза при помощи трансректальной мультифокальной пункционной биопсии простаты, причиной выполнения которой послужил повышенный уровень ПСА крови. Последующее обследование включало в себя магнитно-резонансную томографию (МРТ) или мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости и малого таза, остеосцинтиграфию, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и рентгенографию органов грудной клетки. Практически у всех пациентов имелись сопутствующие заболевания, препятствующие выполнению РПЭ. Все пациенты были проинформированы о возможных методах лечения и отдали свои предпочтения методу ультразвуковой абляции простаты.

Пациентам (n = 25) с небольшим объемом простаты (до 25 см³), отсутствием кальцинатов в ПР, а также признаков инфравезикальной обструкции (максимальная скорость мочеиспускания более 15 мл/с, отсутствие остаточной мочи) трансуретральная резекция простаты (ТУРП) до сеанса HIFU не выполнялась. Во всех остальных (n = 122) случаях ТУРП предваряла основной этап лечения либо непосредственно, либо выполнялась отсрочено.

Таблица 1. Оптимальный объём местного анестетика (0,5% раствор маркаина) для проведения спинальной анестезии на уровне LIV – LV при HIFU-терапии

Table 1. Optimal volume of local anesthetic 0.5% marcaine solution for spinal anesthesia (level LIV - LV) in HIFU therapy

Рост пациента, см <i>Patient's height, cm</i>	145 – 150	150 – 155	155 – 160	160 – 165	165 – 170	170 – 175	175 – 180	180 – 190
V анестетика, мл <i>V anesthetic, ml</i>	1,6 – 1,8	1,8 – 2,0	2,2 – 2,3	2,3 – 2,5	2,5 – 2,7	2,7 – 2,9	2,8 – 3,0	3,0 – 3,2

Непосредственно лечение методом HIFU проводилось под спинномозговой анестезией на уровне LIV – LV, которая имела своей целью не только обезболивание пациента, но и обездвиживание нижней части туловища и нижних конечностей. С целью исключения эффекта присутствия на операции больному проводили медикаментозную седацию с использованием бензодиазепинов (дормикум, реланиум). Одним из условий обеспечения безопасности пациента на операционном столе, а также качества проводимой анестезии, являлся подбор дозы местного анестетика для субарахноидальной блокады. Объём местного анестетика (0,5% раствор маркаина), используемый для проведения спинальной анестезии при HIFU приведен в таблице 1.

Сеанс HIFU проводился по стандартной методике и состоял из трёх этапов: визуализации ПР, планирования зоны лечения и самого воздействия высокоинтенсивным ультразвуком на ткань простаты. Дистанция безопасности от апекса ПР варьировалась в пределах 4 – 8 мм и зависела в основном от формы простаты. Длительность лечения колебалась от 40 до 220 минут и была прямо пропорциональна объёму ПР.

Для дренирования мочевого пузыря в послеоперационном периоде предпочтение отдавалось уретральной катетеризации. Пункционная цистостомия до операции была произведена у 14 пациентов, в послеоперационном периоде — у 2 ввиду персистирующей задержки мочеиспускания после удаления уретрального катетера. Профилактически назначались антибактериальные препараты группы цефалоспоринов или фторхинолонов 3-го поколения. Уретральный катетер удалялся спустя 3 – 10 дней (длительность, достаточная для восстановления мочеиспускания при малой вероятности возникновения побочных эффектов).

Пациенты были разделены на две группы. В группу 1 (n = 82) вошли пациенты с локализованным и местно-распространённым РП, пролеченные на этапе набора опыта и оценки результатов лечения. В группу 2 (n = 65) включены пациенты с локализованным РП низкой и средней степени онкологического риска, пролеченные после оптимизации лечебного процесса (табл. 2). Число сеансов в группе 1 разнилось от одного (65) до двух (17). Необходимость в выполнении повторного сеанса была связана

Таблица 2. Характеристика пациентов

Table 2. Patients' demographics

Параметр <i>Parameter</i>	Группа 1 <i>Group 1</i> (n = 82)	Группа 2 <i>Group 2</i> (n = 65)
Возраст, лет (min-max) <i>Age, years (min-max)</i>	69,4 (43 – 84)	70,6 (59 – 81)
Объём простаты, см ³ (min-max) <i>Prostate volume, cm³(min-max)</i>	22,3 (4 – 40)	17,6 (10 – 25)
ПСА, нг/мл <i>PSA, ng/ml</i>		
< 10, n	32	31
10 – 20, n	32	34
> 20, n	18	0

Примечание: ПСА — простатспецифический антиген

Note: PSA — prostate-specific antigen

с неэффективностью первого. HIFU также выполнялась после неудачи дистанционной лучевой (2), и фотодинамической (1) терапии. В группе 2 — 61 пациенту проведено по одному сеансу лечения, 4 больным — по два сеанса.

Мониторинг пациентов заключался в определении уровня ПСА крови через 1, 3 и 6 месяцев, далее — индивидуально. В случае определения биохимического рецидива (для группы 1 применялся критерий ASTRO — последовательный рост уровня ПСА крови при трёхкратном измерении или исходно недостижение приемлемого его уровня, принятого за 1 нг/мл, для пациентов группы 2 применялось т.н. «Штутгартское определение» (при повышении уровня ПСА крови на 1,2 нг/мл выше самого низкого (надир) уровня ПСА) проводилась биопсия простаты) [4]. Средние сроки катамнеза для пациентов группы 1 составили $17,4 \pm 5,2$ (3 – 29) месяцев, для группы 2 — $18,2 \pm 7,3$ (3 – 29) месяцев.

Методы статистического анализа. Статистический анализ выполняли в программах IBM SPSS Statistics v25 (IBM Corp., Tusla, CA, USA). Для количественных данных рассчитывали средние арифметические значения и стандартные отклонения либо медианы и квартили в случае отличия распределений от нормального.

Результаты

Оценку эффективности проведённого лечения рассматривали по двум критериям: 1) клинической эффективности и 2) уровням нежелательных явлений.

Группа 1. Полученные результаты лечения пациентов группы 1 были оценены в подгруппах, выделенных по степени онкологического риска. Так, в подгруппе пациентов с низкой степенью онкологического риска снижение ПСА крови ниже порогового значения и отсутствие его достоверного роста за период наблюдения отмечено у 87,5% (28 больных), в подгруппе средней степени онкологического риска — в 65,6% случаев (21 пациент), высокой степени — в 27,7% случаев (5 пациентов). У 34,1% (28) пациентов лечение было неэффективно, 21 из них выполнена повторная ультразвуковая абляция простаты, 7 — получили в последующем ДЛТ.

Среди нежелательных явлений отмечены недержание мочи (18,7%), стриктура

уретры \ склероз шейки мочевого пузыря (14,3%), уретрит / эпидидимит (15,4%), тазовые боли (5,5%), уретро-ректальные свищи (2,2%), эякуляторная дисфункция (97,8%), эректильная дисфункция (74%).

Полученные результаты заставили нас отказаться от применения метода у пациентов с исходным уровнем ПСА крови выше 20 нг/мл и местно-распространённой формой заболевания.

Группа 2. Через 1 – 3 месяца после лечения средние показатели уровня nadir'a ПСА составили $0,21 \pm (0,04 - 0,5)$ нг/мл, причём у всех пациентов был достигнут прогностически благоприятный уровень ПСА крови (менее 0,5 нг/мл). За время наблюдения отмечено увеличение среднего уровня ПСА крови до $0,42 \pm (0,04 - 2,2)$ нг/мл. Биохимический рецидив, согласно «Штутгартскому определению», отмечен у 9 пациентов. При контрольной биопсии у 6 пациентов подтверждён местный рецидив, в связи с чем четверым был проведён повторный сеанс HIFU. Пятерым пациентам назначена адьювантная гормональная терапия. Таким образом, суммарная эффективность проведённого лечения у пациентов в группе 2 при данных сроках наблюдения составила 86,2%.

Временное стрессовое недержание мочи отмечено в 16,9% случаев, стриктура уретры / склероз шейки мочевого пузыря — в 9,2% , эякуляторная дисфункция — в 100%.

Обсуждение

Клиническая эффективность. Максимальное снижение уровня (надир) ПСА в крови пациентов, пролеченных при помощи ультразвуковой абляции простаты, происходит через 2 – 6 (в среднем 4,5) месяцев после сеанса [5]. Исторически оценка значимого виража ПСА после HIFU-терапии претерпела несколько периодов. На этапе внедрения метода в клиническую практику критерии эффективности проведённого лечения были не очень строгие: надир ПСА < 4 нг/мл и отрицательные результаты контрольной биопсии простаты [6, 7]. В дальнейшем A. Gelet et al. (2000) ужесточили требования к результатам HIFU-терапии и предложили считать неэффективным лечение в случае трёх последующих повышений уровня ПСА $\geq 0,75$ нг/мл в год в сочетании с положительной контрольной биопсией [8].

Французская ассоциация урологов [9] приняла следующие критерии успеха проведенной HIFU — надир ПСА < 1 нг/мл с отсутствием дальнейшего роста данного показателя. В данном случае проведение биопсии простаты не рекомендовалось. Биохимическим рецидивом следовало считать трёхкратное последовательное повышение уровня ПСА в течение 3 месяцев. Для пациентов после HIFU-терапии также пытались применить критерий ASTRO [10] и критерий Phoenix [11, 12], предназначенные для оценки результатов ДЛТ — надир ПСА + 2 нг/мл.

Однако все предложенные и используемые методы не удовлетворяли имеющимся реалиям у пациентов, наблюдаемых после HIFU-терапии. В 2009 году на совещании ведущих специалистов метода HIFU из Европы, Канады и США, проведенного в г. Штутгарт (Германия), на основании анализа накопленного мирового опыта лечения пациентов и проведенных клинических исследований было предложено следующее определение критерия рецидива после HIFU-терапии. Биохимическим рецидивом считается повышение уровня ПСА крови выше надира на 1,2 нг/мл. Оно получило название «Штутгартского определения (s. Stuttgart definition)» [4]. В настоящее время данный параметр активно используется большинством специалистов HIFU-терапии и на данном отрезке времени считается наиболее точным и приемлемым.

Немаловажным моментом является определение уровня прогностически благоприятного надира ПСА. Ряд авторов предлагает оценивать этот уровень в 0,2 нг/мл, отмечая редкую частоту возникновения рецидива заболевания [13, 14]. К примеру, в исследовании по оценке результатов лечения 115 пациентов отмечено, что рецидив заболевания при достижении такого уровня надира ПСА составил 11% за 6 месяцев наблюдения [14]. Другие авторы рекомендуют пользоваться уровнем ПСА 0,5 нг/мл [15, 16], справедливо полагая, что добиться полного исчезновения ткани ПР при данном методе лечения практически невозможно и достичь практически нулевого уровня надира ПСА можно лишь у небольшой части пролеченных пациентов.

Местный рецидив заболевания определяется наличием «положительных» биоптатов, полученных при контрольной биопсии

ПР, проводимой либо по поводу возникшего биохимического рецидива заболевания, либо в плане послеоперационного обследования. Выполнение данного исследования ранее 6 месяцев после перенесенного сеанса HIFU-терапии нецелесообразно в связи с возможными «ложно-положительными» результатами. Необходимо отметить, что биопсия у данной категории пациентов сопряжена с определенными техническими сложностями в связи с малым объемом ПР (как правило, < 10 см³) и значительной её плотностью (зачастую, приводящей к «осечкам» срабатывания биопсийного пистолета и искривлению пункционной иглы). Обычно количество биоптатов не превышает 6, поэтому интерпретировать полученные результаты следует с учётом данных особенностей и при несоответствии биохимических и местных признаков рецидива заболевания выполнять повторную биопсию.

Необходимо подчеркнуть, что все вышесказанное относится к ультразвуковой абляции простаты, выполненной в качестве монотерапии (без сочетания с гормональной терапией). Одним из перспективных, малоинвазивных и малозатратных методов мониторинга пациентов, перенесших HIFU-терапию, является цветное доплеровское картирование (ЦДК). Данное исследование позволяет определить имеющиеся участки кровообращения в «пролеченной» железе, что, в принципе, не должно иметь место в случае технически полноценно выполненной УЗ-абляции. Данные ЦДК могут служить косвенным показанием к проведению контрольной биопсии ПР и указать наиболее проблемные участки простаты, из которых следует произвести забор материала прежде всего. По литературным данным, применение данного вида исследования позволяет значительно улучшить диагностику рецидива заболевания [15].

Побочные эффекты HIFU и меры по их устранению. Наиболее частым осложнением (или, лучше сказать, особенностью метода) является острая задержка мочеиспускания, связанная с отёком предстательной железы, развивающимся непосредственно после проведения лечения практически у всех пациентов, в связи с чем мочевой пузырь в послеоперационном периоде в обязательном порядке дренируется либо путем катетеризации, либо путём выполнения цистостомии. Длительность катетеризации,

достаточная для восстановления мочеиспускания, обычно не превышает 7 суток. В случае выполнения цистостомии (либо в до- либо в послеоперационном периоде) дренаж удаляется после его «тренировки» через 4 недели. Наиболее рациональным является выполнение пункционной цистостомии под контролем УЗИ.

Вторым по частоте осложнением является временное стрессовое недержание мочи, возникающее по данным разных авторов от 9,9 до 34,3% [12, 17]. Как правило, оно самостоятельно проходит в течение нескольких недель, максимум месяцев, самостоятельно или под воздействием медикаментозного лечения. В ряде случаев встречается постоянное стрессовое недержание, одним из эффективных методов лечения которого является имплантация искусственного сфинктера уретры.

Одним из осложнений является необходимость в проведении эндоскопического вмешательства в послеоперационном периоде. Она связана, прежде всего, с развитием склероза шейки мочевого пузыря или стриктуры мембранозного отдела уретры. Первый вариант осложнения встречается только у пациентов, которым предвари-

тельная ТУРП не проводилась. В последнем случае причиной возникновения патологического процесса являются воспалительные изменения в уретре, вызванные, прежде всего, нахождением катетера в мочевом пузыре в послеоперационном периоде. По данным урологической клиники МОНИКИ, ряд профилактических мероприятий (предварительная ТУРП интраоперационная антибактериальная терапия, применение импрегнированных серебром уретральных катетеров) могут значительно снизить частоту развития данных осложнений (воспалительных) с 14,3% практически до нуля и, соответственно, частоту эндоскопических вмешательств с 14,3 до 8,0%.

Тазовые боли встречаются достаточно редко (до 5,7% случаев) и исчезают через несколько месяцев после сеанса ультразвуковой абляции [12]. Нарушение эякуляции является закономерным явлением при данном виде лечения.

Наиболее тяжёлыми осложнением HIFU-терапии является развитие уретроректального свища. И хотя процент данного осложнения, и по нашим данным, и по данным литературы [12], относительно невелик (1,25 – 2,2%), что обусловлено прежде всего

Таблица 3. Осложнения HIFU
Table 3. Complications of HIFU

Осложнения Complications	Собственные данные Study data		Ю.Г. Аляев с соавт. [17] Yu.G. Alyaev et al. [17]	A. Blana et al. [12]
	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2		
Недержание мочи Incontinence				
временное <i>transient</i> , %	15,4	16,9	9,9	34,30
постоянное <i>permanent</i> , %	3,3	-		5,70
Стриктура уретры, склероз шейки мочевого пузыря, % <i>Urethral stricture, bladder neck sclerosis</i> , %	14,3	9,2	8,9	13,60
Уретрит, эпидидимит, % <i>Urethritis, epididymitis</i> , %	15,4	-	14,8	7,10
Тазовые боли, % <i>Pelvic pain</i> , %	5,5	-	1	5,70
Уретро-ректальные свищи, % <i>Urethral-rectal fistulas</i> , %	2,2	-	-	1,25
Эякуляторная дисфункция <i>Ejaculatory dysfunction</i> , %	97,8	100,0	100,0	100,00
Эректильная дисфункция, % <i>Erectile dysfunction</i> , %	74,0	n/a	62,5	43,20

существующей системой безопасности аппарата (постоянный контроль за расположением, толщиной и температурой стенки прямой кишки во время лечения, прекращение лечебного процесса при малейшем изменении положения тела пациента и ряд других), именно это осложнение является наиболее серьёзным в силу резкого снижения качества жизни пациента, а также потребностью в проведении сложного, длительного и зачастую малоэффективного лечения. Как правило, наблюдаемые нами пациенты, у которых развилось данное осложнение, имели либо осложняющее течение основного заболевания, либо различные заболевания толстого кишечника, все они перенесли минимум два сеанса HIFU-терапии. Мы видим меры по уменьшению частоты данного осложнения прежде всего в более тщательном отборе пациентов к данному методу лечения.

Осложнения у пациентов групп 1 и 2 в сравнении с литературными данными представлены в таблице 3.

Таким образом, на основании анализа опыта нами были определены меры, позволяющие повысить эффективность лечения методом HIFU-терапии и снизить количество побочных эффектов. К ним относятся следующие:

- более строгий отбор пациентов (пациенты с локализованным раком простаты низкой и средней степени онкологического риска, пациенты без заболеваний толстого кишечника);
- проведение предварительной ТУРП и/или гормональной терапии, позволяющих добиться малых размеров предстательной железы (максимум до 20 – 25 см³), что способствует полноценному интраоперационному воздействию на всю ткань предстательной железы;
- увеличение минимального расстояния до апекса предстательной железы (зоны

безопасности с 4 мм до 6 мм), позволяющее снизить частоту развития недержания мочи (прежде всего постоянной формы) в послеоперационном периоде;

- отказ от проведения «нерв-сберегающих» методик, повышающий эффективность лечения за счёт более полного воздействия прежде всего на периферические отделы предстательной железы;
- выполнение интраоперационной инфузионной антибактериальной терапии препаратами цефалоспоринового и фторхинолонового ряда, использование импрегнированных серебром уретральных катетеров.

Заключение

По нашему мнению, метод HIFU наиболее целесообразно выполнять пациентам с локализованным РП низкой и средней степени онкологического риска, без заболеваний толстого кишечника, пожилым людям с отягощённым соматическим статусом, а также отказывающимся от проведения радикальных методов лечения. Оценка первоначальных результатов побудила отказаться от проведения лечения данным методом пациентов как с местнораспространённым процессом, так и локализованным РП высокой степени риска. Подтверждением обоснованности таких выводов служит значительное улучшение клинических результатов, а также существенное уменьшение числа осложнений, полученных после HIFU у пациентов с низкой и средней степенью онкологического риска. Строгий отбор пациентов, а также ряд мер по оптимизации лечебного процесса могут существенно повысить эффективность метода HIFU-терапии, а самое главное — резко снизить частоту возможных побочных эффектов либо полностью их избежать.

Литература

1. Переверзев А.С., Коган М.И. *Рак простаты*. Харьков: «Факт»; 2004.
2. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Callear J, Illing R, Kirkham A, Freeman A, Ogden C, Allen C, Emberton M. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer*. 2009;101(1):19-26. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605116.

References

1. Pereverzev A.S., Kogan M.I. *Rak prostaty*. Har'kov: «Fakt»; 2004. (In Russ.).
2. Ahmed HU, Zacharakis E, Dudderidge T, Armitage JN, Scott R, Callear J, Illing R, Kirkham A, Freeman A, Ogden C, Allen C, Emberton M. High-intensity-focused ultrasound in the treatment of primary prostate cancer: the first UK series. *Br J Cancer*. 2009;101(1):19-26. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605116.

3. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clin Interv Aging*. 2010;5:187-97. DOI: 10.2147/cia.s6555.
4. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC, Robertson CN, Thuroff S, Ward JF. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int*. 2009;104(8):1058-62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x.
5. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol*. 2007;51(2):381-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.04.012.
6. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, Cathignol D, Dubernard JM. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol*. 1996;29(2):174-83. PMID: 8647143.
7. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*. 1999;161(1):156-62. PMID: 10037389.
8. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouvière O, Lasne Y, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol*. 2000;14(6):519-28. DOI: 10.1089/end.2000.14.519. Erratum in: *J Endourol*. 2000;14(8):697. PMID: 10954310.
9. Richaud P, Moreau JL, Beuzeboc P, Rébillard X, Villers A, Peyromaure M, Cornud F, Soulié M, Davin JL; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Suivi du cancer de la prostate [Follow-up of prostate cancer. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie]. *Prog Urol*. 2005;15(4):586-92. (In French). PMID: 16459666.
10. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(4):439-43. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500901.
11. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6):1329-33; discussion 1333-4. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.062.
12. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53(6):1194-201. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.062.
13. Ripert T, Azémar MD, Ménard J, Barbe C, Messaoudi R, Bayoud Y, Pierrelvein J, Duval F, Staerman F. Six years' experience with high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. *BJU Int*. 2011;107(12):1899-905. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09710.x.
14. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int*. 2006;98(3):537-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06297.x.
3. Singh J, Trabulsi EJ, Gomella LG. Is there an optimal management for localized prostate cancer? *Clin Interv Aging*. 2010;5:187-97. DOI: 10.2147/cia.s6555.
4. Blana A, Brown SC, Chaussy C, Conti GN, Eastham JA, Ganzer R, Murat FJ, Pasticier G, Rebillard X, Rewcastle JC, Robertson CN, Thuroff S, Ward JF. High-intensity focused ultrasound for prostate cancer: comparative definitions of biochemical failure. *BJU Int*. 2009;104(8):1058-62. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2009.08518.x.
5. Poissonnier L, Chapelon JY, Rouvière O, Curiel L, Bouvier R, Martin X, Dubernard JM, Gelet A. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients. *Eur Urol*. 2007;51(2):381-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2006.04.012.
6. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abdelrahim AF, Cathignol D, Dubernard JM. Treatment of prostate cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol*. 1996;29(2):174-83. PMID: 8647143.
7. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*. 1999;161(1):156-62. PMID: 10037389.
8. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouvière O, Lasne Y, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol*. 2000;14(6):519-28. DOI: 10.1089/end.2000.14.519. Erratum in: *J Endourol*. 2000;14(8):697. PMID: 10954310.
9. Richaud P, Moreau JL, Beuzeboc P, Rébillard X, Villers A, Peyromaure M, Cornud F, Soulié M, Davin JL; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Suivi du cancer de la prostate [Follow-up of prostate cancer. Guidelines of the Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie]. *Prog Urol*. 2005;15(4):586-92. (In French). PMID: 16459666.
10. Lee HM, Hong JH, Choi HY. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(4):439-43. DOI: 10.1038/sj.pcan.4500901.
11. Blana A, Rogenhofer S, Ganzer R, Lunz JC, Schostak M, Wieland WF, Walter B. Eight years' experience with high-intensity focused ultrasonography for treatment of localized prostate cancer. *Urology*. 2008;72(6):1329-33; discussion 1333-4. DOI: 10.1016/j.urology.2008.06.062.
12. Blana A, Murat FJ, Walter B, Thuroff S, Wieland WF, Chaussy C, Gelet A. First analysis of the long-term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer. *Eur Urol*. 2008;53(6):1194-201. DOI: 10.1016/j.eururo.2007.10.062.
13. Ripert T, Azémar MD, Ménard J, Barbe C, Messaoudi R, Bayoud Y, Pierrelvein J, Duval F, Staerman F. Six years' experience with high-intensity focused ultrasonography for prostate cancer: oncological outcomes using the new 'Stuttgart' definition for biochemical failure. *BJU Int*. 2011;107(12):1899-905. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2010.09710.x.
14. Uchida T, Illing RO, Cathcart PJ, Emberton M. To what extent does the prostate-specific antigen nadir predict subsequent treatment failure after transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for presumed localized adenocarcinoma of the prostate? *BJU Int*. 2006;98(3):537-9. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2006.06297.x.

15. Кобзев Д.С. *Мониторинг больных раком предстательной железы после лечения высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком: диссертация ... кандидата медицинских наук.* Москва; 2009. Доступно по: <http://www.dslib.net/nefrologia/monitoring-bolnyh-rakom-predstatelnoj-zhelezy-posle-lechenija-vysokointensivnym.html>. Ссылка активна на 26.02.2022.
16. Lee EW, Huang WC. Minimally invasive ablative therapies for definitive treatment of localized prostate cancer in the primary setting. *Prostate Cancer*. 2011;2011:394182. DOI: 10.1155/2011/394182.
17. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Безруков Е.А., Григорян В.А., Амосов А.В., Чалый М.Е., Кобзев Д.Н., Брук Ю.Ф., Шестиперов П.А. Лечение рака простаты методом высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) на аппарате «Ablatherm». *Урология*. 2007;(6):39-45. eLIBRARY ID: 9920195.
15. Kobzev D.S. *Monitoring bol'nyh rakom predstatel'noj zhelezy posle lechenija vysokointensivnym fokusirovannym ul'trazvukom* [dissertation] Moskva; 2009. (In Russ.). Available at: <http://www.dslib.net/nefrologia/monitoring-bolnyh-rakom-predstatelnoj-zhelezy-posle-lechenija-vysokointensivnym.html>. Accessed Feb. 26, 2022.
16. Lee EW, Huang WC. Minimally invasive ablative therapies for definitive treatment of localized prostate cancer in the primary setting. *Prostate Cancer*. 2011;2011:394182. DOI: 10.1155/2011/394182.
17. Alyaev Yu.G., Krupinov G.E., Bezrukov E.A., Grigoryan V.A., Amosov A.V., Chaly M.E., Kobzev D.N., Bruk Yu.F., Shestiperov P.A. Treatment of prostatic cancer with high intensity focused ultrasound (HIFU) using Ablatherm® device. *Urologiya*. 2007;(6):39-45. (In Russ.). eLIBRARY ID: 9920195.

Сведения об авторах

Константин Витальевич Поздняков — кандидат медицинских наук; доцент кафедры урологии ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-9665-8074>
e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Владимир Викторович Базаев — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры урологии ФУВ, ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0001-5421-8900>
e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Валерий Викторович Дутов — доктор медицинских наук, профессор; заведующий кафедрой урологии ФУВ, ведущий научный сотрудник ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
г. Москва, Россия
<https://orcid.org/0000-0003-3539-441X>
e-mail: valeriy.dutov.52@mail.ru

Information about the authors

Konstantin V. Pozdniakov — M.D., Cand.Sc.(Med); Assoc. Prof. (Docent), Dept. of Urology, Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-9665-8074>
e-mail: urologymoniki@yandex.ru

Vladimir V. Bazaev — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Prof., Dept. of Urology, Leading Researcher, Vladimirskiy Moscow Rgional Research Clinical Institute
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0001-5421-8900>
e-mail: vvbazaev@rambler.ru

Valeriy V. Dutov — M.D., Dr.Sc.(Med), Full Prof.; Head, Dept. of Urology, Leading Researcher, Vladimirskiy Moscow Rgional Research Clinical Institute
Moscow, Russia
<https://orcid.org/0000-0003-3539-441X>
e-mail: valeriy.dutov.52@mail.ru