

УДК 616.65.65-006.6

ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ (HIFU) В ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.А. Соловов, А.А. Тюрин

¹ ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

² Медицинский госпиталь ИДК, Самара

Резюме. В настоящее время рак предстательной железы остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей в структуре онкоурологической патологии. В данной статье представлен обзор литературы, описывающий опыт использования современного неинвазивного способа лечения РПЖ – высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой абляции (high intensive focused ultrasound – HIFU), проанализированы данные последних исследований, связанных с данной технологией лечения РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция (HIFU).

Для цитирования: Соловов В.А., Тюрин А.А. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) в лечении рака предстательной железы (обзор литературы) // Вестник медицинского института «Реавиз». – 2020. – № 1. – С. 66–70.

HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) IN THE TREATMENT OF PROSTATE CANCER (LITERATURE REVIEW)

V.A. Solovov¹, A.A. Tyurin²

¹ State Budgetary Healthcare Institution 'Samara Regional Clinical Oncology dispensary,' Samara

² Medical Hospital IDK, Samara

Abstract. Prostate cancer remains one of the most common urological malignancies. This article aims to describe the experience of using high-intensity focused ultrasound (HIFU), a non-invasive method for the treatment of prostate cancer, and to summarize the results of latest studies on this problem.

Key words: prostate cancer, high-intensity focused ultrasound (HIFU).

For citation: Solovov V.A., Tyurin A.A. High-intensity focused ultrasound (HIFU) in the treatment of prostate cancer (literature review). *Bulletin of the Medical Institute 'Reaviz'*. 2020; 1: 66–70.

Рак предстательной железы в настоящее время является самым часто встречающимся онкологическим заболеванием мочеполовой системы [1]. В Российской Федерации он занимает второе место в структуре заболеваемости у мужчин, а в Канаде и ряде Европейских стран вышел на первое место [2]. Показатели заболеваемости и смертности от РПЖ неуклонно растут год от года. Так, по данным А.Д. Каприна и соавторов, в России в 2016 году впервые выявлено 38 371 новых случаев рака предстательной железы [3]. Прирост заболеваемости с 2006 по 2016 гг. составил 87,11 % при среднем темпе прироста за 2016 г. 5,89 % [4].

Тем не менее, оценить истинную распространенность этого заболевания весьма трудно. Учитывая несовершенство программ скрининга, большое количество бессимптомных «ранних РПЖ», и прочие недостатки организации оказания медицинской помощи, реальные показатели заболеваемости и смертности, вероятно, намного выше [5]. Однако такие факторы, как увеличение продолжительности жизни, широкое внедрение определения сывороточного простатического специфического антигена (ПСА), оснащение лечебных учреждений современными ультразвуковыми диагностическими аппаратами, также вносят ощу-

тимый вклад в регистрируемый рост заболеваемости РПЖ. Одной из самых важных проблем современной онкоурологии является обоснование оптимального выбора метода лечения РПЖ. Традиционно, эти методы делят на «радикальные» – такие, как радикальная простатэктомия, лучевая терапия; и «малоинвазивные» – брахитерапия, криодеструкция, HIFU и др. HIFU является современным неинвазивным методом лечения локализованного РПЖ у пациентов, не прошедших селекцию на радикальные методы лечения или отказавшихся от них. Кроме того, HIFU используется в паллиативном лечении больных с местнораспространенными или метастатическими формами РПЖ, а также в сочетании с другими методами [6].

Первые упоминания о HIFU относятся к 20-м годам XX века, когда американские исследователи Wood и Loomis описали воздействие сфокусированного ультразвука на одноклеточные организмы и образцы тканей рыб [7]. В 1956 году профессор А.К. Буров впервые предложил идею использования сфокусированных звуковых волн высокой частоты в лечении злокачественных опухолей, но, по-видимому, этот проект опередил свое время и клинического применения так и не нашел [8]. Группа исследователей из технологического института Иллинойса, США, в 1957 году подробно описала эффекты воздействия сфокусированного ультразвука на животные ткани, тем самым заложили теоретические основы внедрения HIFU в клиническую практику. Опубликованные в 1960 году советскими учеными Л. Д. Розенбергом и М. Г. Сиротюком наблюдения об излучении звука в жидкость при наличии кавитации, а также разработка устройств измерения ультразвуковых полей в средах при наличии кавитации, позволило сделать большой шаг в развитии метода и общем понимании физики воздействия ультразвука на ткани [9]. В 1995 году Madersbacher впервые сообщил о влиянии сфокусированного ультразвука высокой интенсивности (HIFU) в экспериментальном исследовании на 10 больных раком

предстательной железы [10]. Gelet и др. сообщил о трансректальной HIFU РПЖ, как о эффективной альтернативе в лечении больных с аденокарциномой простаты, обладающей существенными преимуществами в сравнении с существующими методами [11]. Появление в арсенале врача визуализационных методов исследования позволило контролировать изменения в тканях, подвергающихся воздействию HIFU и оценивать лечебный эффект в режиме реального времени. Накопленный за много лет клинический опыт демонстрирует возможность применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции в онкологической практике, позволил оценить эффективность технологии и побочные эффекты, а также морфологические изменения в тканях. Использование HIFU в онкоурологии за последние 20 лет прошло путь от экспериментальной операции, выполненной профессором Токийского университета Т. Ушида в 1999 году, до полноценного метода лечения РПЖ в настоящее время [12]. В 2015 году FDA, совместно с American Urological Association, включила HIFU в национальные рекомендации по лечению локализованного рака предстательной железы.

Принцип HIFU-терапии основан на воздействии высокочастотных звуковых волн, сосредоточенных в заданном фокусе, сгенерированных пьезоэлектрическим элементом [6]. УЗ-волны обладают выраженной способностью к фокальному воздействию на ткани, в отличие от рассеянных, применяемых, например, в ультразвуковой диагностике. Цитолитический эффект достигается благодаря каскаду процессов, вызванных механическим и термическим воздействиям ультразвука. За счет поглощения тканями акустической энергии происходит их локальный нагрев до 85 °C, и как следствие, возникает коагуляционный некроз. Важнейшим механическим фактором воздействия является эффект кавитации – возникновение в тканях микроскопических газовых полостей, микропузырьков, при коллапсировании которых образуется ударная волна, развивающая давление в

микросреде до 30 000 Бар, чем и обеспечивается физическое разрушение клеток [13, 14]. Большим достоинством HIFU-терапии является возможность контролировать зону абляции с помощью диагностического ультразвука в режиме реального времени. Именно поэтому современные аппараты для HIFU терапии имеют совмещенные блоки для терапевтического и диагностического ультразвука (Ablatherm (EdapTechnomed, Франция) и Sonablate (Sonacare, США)), что позволяет не только наблюдать за состоянием «мишени» и перифокальных тканей, но и варьировать параметры ультразвукового воздействия интродукционно [15]. Кроме УЗ навигации используется также МР-контроль обеспечивающий лучшую визуализацию, но обладающий традиционными недостатками ядерно-магнитного резонанса: дороговизна метода и пространственная ограниченность [16, 17].

Основные преимущества HIFU в лечении рака предстательной железы – это неинвазивность метода, отсутствие ионизирующего излучения, возможность применения у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией, хорошие средне- и долгосрочные онкологические результаты (общая, безрецидивная, рак-специфическая выживаемость), возможность повторных процедур у одного больного и низкий процент периоперационных осложнений [18]. Кроме того, немаловажным фактором воспроизводимости метода является его низкая стоимость и короткая кривая обучения оператора. Chiang P. H., Liu Y. Y. представили большое ретроспективное исследование, включающее 492 пациента, сравнивающее основные хирургические методы лечения рака предстательной железы – радикальную простатэктомию, брахитерапию, криодеструкцию и HIFU. Средний срок наблюдения составил 3 года. Наибольшая частота биохимического рецидива после лечения (54,7 %) наблюдалась в группе брахитерапии, особенно у больных промежуточного и высокого риска по D'Amico. Самое большое количество послеоперационных осложнений отмечалось после РПЭ: стеноз уретры

(29,9 %), недержание мочи (11,3 %). Группа HIFU продемонстрировала не только хорошие онкологические результаты, но и удовлетворительную функцию удержания мочи (согласно опроснику IPSS), и отсутствие эректильной дисфункции у 65,5 % пациентов через год после лечения [19]. В 2015 году Stephanie Guillaumier и соавторами представлено многоцентровое исследование 5-летних результатов после фокальной HIFU терапии локализованного рака предстательной железы. В анализ были включены 625 пациентов, которым провели HIFU терапию, и их показатели безрецидивной, безметастатической, рак-специфической, и общей выживаемости, составили 88 %, 98 %, 100 % и 99 %. Недержание мочи (или любое использование прокладки) в послеоперационном периоде встречалось только у 2 % пациентов. Основными прогностически-важными факторами в этом исследовании названы исходный уровень ПСА, сумма Глисон и степень риска по D'Amico [20]. В том же 2015 году группой британских и американских исследователей под руководством Mark Emberton опубликованы данные многоцентрового исследования, включившего 754 пациента. Средний срок наблюдения составил 46 месяцев, при этом у 70 % больных не наблюдалось биохимического рецидива. Недержание мочи легкой и средней степени тяжести наблюдалось в 12 % случаев, эректильная дисфункция – в 39 %, а осложнение IIIb ст по Clavien-Dindo (прямокишечно-уретральный свищ) – у одного пациента (0,13 %) [21]. Mutsuo Hayashi et al. было опубликовано исследование 224 пациентов с локализованным РПЖ. Среди исследованных пациентов, умерших от рака предстательной железы не было. Семилетняя безрецидивная выживаемость среди всех пациентов составила 75 %, а пятилетняя безрецидивная выживаемость для пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска 98 %, 84 % и 59 % соответственно. Из 216 больных через 6 месяцев после HIFU у 25 (12 %) был диагностирован местный рецидив. У 77 больных с рецидивом после первого сеанса HIFU

дальнейшее лечение включало в себя повторную HIFU в сочетании с гормонотерапией. Пятилетняя безрецидивная выживаемость среди 31 пациента, подвергнувшегося повторной HIFU составила 64 %; пятилетняя безрецидивная выживаемость для пациентов групп низкого, промежуточного и высокого риска 100 %, 74 % и 33 % соответственно. Значимыми факторами развития рецидива явились группа риска, стадия T (T1 против T2), сумма Глисона ($\leq 3 + 4$ и $\geq 4 + 3$), уровень ПСА перед началом лечения (< 10 против ≥ 10 нг /мл), и минимальный уровень ПСА ($< 0,1$ против $0,1$ нг/мл). У 111 больных группы промежуточного риска, стадия T и минимальное значение ПСА достоверно коррелировали с результатами. Значимыми факторами для результата в этом исследовании явились группа риска, стадия T, сумма Глисон, уровень ПСА перед началом лечения, и минимальный уровень ПСА [22]. В 2013 году немецкие ученые Ganzer R., Fritsche H. M. описали свой четырнадцатилетний опыт использования HIFU-терапии в лечении локализованного рака предстательной железы. Было исследовано 538 пациентов, а средний период наблюдения составил 8,1 года. Общая выживаемость через 5 лет составила 81 %, через 10 лет – 61 %, рак-специфическая выживаемость составила 96,7 % (смерть от

РПЖ 18 пациентов) [23]. Самарскими учеными в 2015 были представлены 7-летние результаты применения HIFU у 976 пациентов с локализованным РПЖ. Безрецидивная выживаемость по Каплану-Мейеру у всей группы больных составила 79,2 %, в группах с низким и со средним риском по D'Amico – 93,9 % и 91,8 %, соответственно. Стрессовое недержание мочи легкой и средней степени тяжести наблюдалось у 317 (32,5 %) пациентов, а стриктура простатического отдела уретры – у 156 (16 %) пациентов [24]. Немаловажными также являются исследования, посвященные рецидиву РПЖ после HIFU-терапии. Саратовские исследователи описывают корреляционную связь риска развития рецидива РПЖ с уровнем ПСА, суммой Глисон, наличием лимфоваскулярной и перинеуральной инвазии [25]. К. Limani и соавторы в числе наиболее прогностически значимых факторов риска развития рецидива РПЖ после HIFU-терапии называют сумму Глисон более 7, группу высокого риска по D'Amico и неадекватную гормонотерапию [26].

Таким образом, приведенные данные демонстрируют актуальность и перспективность HIFU в лечении рака предстательной железы, однако, без всяких сомнений, необходимы дальнейшие проспективные рандомизированные исследования [27].

Список литературы // References

- 1 Alekseev B.Ya., Kaprin A.D., Matveev V.B., Nyushko K.M. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu raka predstatel'noj zhelezy. – М., 2014.
- 2 Alyaev Yu.G., Glybochko P.V., Pushkar' D.Yu., redaktory. Urologiya. Rossijskie klinicheskie rekomendacii. – М.: GEOTAR-Media, 2016. – 496 s.
- 3 Kaprin A.D., Kostin A.A., Starinskij V.V., Samsonov Yu.V., Grecova O.P. Rak predstatel'noj zhelezy: organizacionnye problemy rannego vyyavleniya pri dispanserizacii muzhskogo naseleniya Rossii. Research\PracticalMedicineJournal. – 2016. – Specvypusk.
- 4 Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniyu raka predstatel'noj zhelezy. – М., 2018.
- 5 Glybochko P.V., Alyaev Yu.G., Amosov A.V. i soavtory. Gistoskanning v rannej diagnostike raka predstatel'noj zhelezy // Medicinskij Vestnik Bashkortostana. – 2013. – Т. 8. – № 2.
- 6 Sulejmanov E. A., Filonenko E. V., Moskvicheva L. I. i soavtory. Vozmozhnosti HIFU-terapii na sovremen-nom etape. Research\Practical Medicine Journal. – 2016. – Т. 3. – № 3.
- 7 Wood R. W., Loomis A. The physical and biological effects of high frequency soundwaves of great intensity. Phil. Mag. – 1927. – № 4. – S. 417.
- 8 Burov A.K. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. Dokl. Akad. Nauk USSR. – 1956. – № 106. – S. 239–41.
- 9 Rozenberg L. D., redaktor. Fokusiruyushchie izluchateli ul'trazvuka. Fizika i tekhnika moshchnogo ul'trazvuka // Istochnikimoshchnogoul'trazvuka. – М.: Nauka. – 1967. – S. 149–206.

- 10 Maderbacher, S., Pedevilla, M., Vinger, L., Susani, M. and Marberger, M. (1955) Effect of High-Intensity Focused Ultrasound on Human Prostate Cancer in Vivo. *Cancer Research*, 55, 3346-3351.
- 11 Gelet A., Chapelon JY., Poissonnier L. et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high intensity focused ultrasonography. *Urology*. 2004;63:625-29.
- 12 Uchida, T., Shoji, S., Nakano, M., Hongo, S., Nitta, M., Murota, A. and Nagata, Y. (2009) Transrectal High-Intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Localized Prostate Cancer; Eight-Year Experience. *International Journal of Urology*, 16, 881-886.
- 13 Barnett SB., terHaar GR, Ziskin MC, et al. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *UltrasoundMedBiol*. 1994;20:205-18.
- 14 Karpov O.E., Vetshev P.S., Zhivotov V.A. Ul'trazvukovaya ablyaciya opuholej – sostoyanie i perspektivy // *Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova*. – 2008. – № 3 (2). – S. 77-82.
- 15 Hynynen K., Pomeroy O., Smith D. N. et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: A feasibility. *Radiology*. – 2001. – № 219. – C. 176-185.
- 16 Wu F., Wang Z. B., Wang Z. L., et al. Changes in ultrasonic image of tissue damaged by high intensity ultrasound in vivo. *J. Acoustic Soc. Am.* – 1998. – 103. – C. 2869.
- 17 Rebillard X., Soulié M., Chartier-Kastler E., Davin JL., Mignard JP., Moreau JL. et al. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology. *BJU Int* 2008; 101: 1205-13.
- 18 Chaussy CG. Ultrasonidos de altaintensidadfocalizados (HIFU) para el tratamiento local del cancer de prostata: papel actual. *Archivos Españoles de Urología*. 2011;64:493-96.
- 19 Chiang P. H., Liu Y. Y. Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer // *Springerplus*. – 2016. – № 5 (1). – C. 1905.
- 20 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. *European Urology*, Vol. 74, Issue 4, October 2018, Pages 422-429.
- 21 Dickinson L., Arya M., EmbertonM. Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Non metastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort. *Eur. Urol.* – 2016. – S0302-2838(16) 00244-X.
- 22 Hayashi1 M., Hayashi T., Oka T., Goto K., Shinmei S., Inoue Y., Inoue K. Long-term outcomes and prognosis of transrectal high-intensity focused ultrasound therapy for patients with localized prostate cancer – therapy after recurrence and predictive factors. *Open Journal of Urology* Vol. 07 No. 06(2017), Article ID:77326,16 pages
- 23 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). – C. 322-9.
- 24 Solovov V. A., Orlov A. E., Vozdvizhenskij M. O. Vysokointensivnaya fokusirovannaya ul'trazvukovaya ablyaciya raka predstatel'noj zhelezy u 976 pacientov: 7-letnie rezul'taty // *Izvestiya*. – 2015. – T. 17. – №. 2-3. – S. 682-685.
- 25 Popkov V. M., Fomkin R. N., Blyumberg B. I. Vozmozhnosti prognozirovaniya recidiva raka prostaty posle HIFU-ablatsii s pomoshch'yu matematicheskogo modelirovaniya // *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal*. – 2013. – T. 9. – №. 2.
- 26 Limani, K., Aoun, F., Holz, S., Paesmans, M., Peltier, A., Van Velthoven, R. Single high intensity focused ultrasound session as a whole gland primary treatment for clinically localized prostate cancer: 10-year outcomes. *Prostate cancer*, 2014.
- 27 British Uro-oncology Group, British Association of Urological Surgeons, Section of Oncology, British Prostate Group. MDT (multidisciplinary team) guidance for managing prostate cancer. Second edition. British Association of Urological Surgeons. Website [http://www.baus.org.uk/About BAUS/publications/mdt-prostate](http://www.baus.org.uk/About%20BAUS/publications/mdt-prostate).

Авторская справка

Соловов Вячеслав Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением интервенционных методов диагностики и лечения, ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

Тюрин Александр Александрович, врач-онколог, Медицинский госпиталь ИДК, Самара, Россия