

Журавлев В.Н., Баженов И.В., Зырянов А.В., Тевс Д.В., Бурцев С.А., Демин Д.А., Узбеков О.К.

Первый опыт применения высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой (HIFU) абляции для лечения рака предстательной железы

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ГБУЗ СОКБ№1 «Областная клиническая больница №1», г. Екатеринбург

Zhuravlev V.N., Bazhenov I.V., Zyryanov A.V., Tevs D.V., Burcev S.A., Deminov D.A., Uzbekov O.K.

The first experience of application of High-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation for prostate cancer

Резюме

В клинике урологии ГБОУ ВПО УГМУ на базе ГБУЗ СО «СОКБ» №1 проведено 32 HIFU терапии. Среднее время операции 120 минут (от 40 до 180 мин.). Интраоперационных осложнений не было. Среднее время госпитализации составило 7 (от 6 до 10) дней. Послеоперационный койко-день от 5 до 7 дней. В течение 3 месяцев у всех пациентов произошло снижение PSA до 0,5 нг/мл и ниже. У 20 пациентов после 6 месяцев наблюдается стабильно низкий уровень PSA от 0,2 нг/мл до 0,5 нг/мл. Таким образом, применение высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции позволяет успешно лечить различные стадии рака простаты, с минимальными побочными эффектами, дает возможность ранней оценки эффективности лечения.

Ключевые слова: Рак предстательной железы. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU)

Summary

In the clinic of urology of the Sverdlovsk regional hospital № 1 organized 32 HIFU therapy. The mean operative time 120 minutes (from 40 to 180 minutes). Intraoperative complications were not. The average time of hospitalization was 7 (6 to 10) days. Postoperative hospital stay from 5 to 7 days. Within 3 months all patients decreased PSA to 0.5 ng/ml and below. In 20 patients after 6 months, there has been a constantly low level of PSA is 0.2 ng/ml to 0.5 ng/ml. Thus, the use of high-intensity focused ultrasound ablation can be successfully treated various stages of prostate cancer with minimal side effects, provides opportunities for early assessment of the effectiveness of treatment.

Keywords: Prostate cancer. High-intensity focused ultrasound (HIFU). PSA

Введение

Рак предстательной железы в структуре злокачественных заболеваний у мужчин в последнее десятилетие занимает одно из лидирующих положений.

В Российской Федерации отмечается существенный рост заболеваемости, в 1998-2008 гг. заболеваемость РПЖ на 100 000 населения возросла с 15,28 до 33,69, т.е. на 120,5%. [1] По величине прироста рак предстательной железы занимает второе место после меланомы [2]. В США и европейских странах в последнее десятилетие также отмечена устойчивая тенденция роста заболеваемости рака предстательной железы (3,4). Так в США диагностируется в год около 232 тысяч новых случаев РПЖ, в Европе – 238 тысяч [15].

Из-за активного внедрения в повседневную практику определения уровня ПСА, осведомленности насе-

ления, наличия программ раннего выявления рака предстательной железы, увеличивается процент выявления заболеваний в ранней стадии (T1-2) [5, 6]. Однако, контингент больных местнораспространенными формами (T3NxM0) заболевания остается довольно значительным [7]. Ранняя диагностика локализованного и местнораспространенного рака предстательной железы позволяет пациентам предложить радикальные методы лечения: радикальная простатэктомия (РПЭ), дистанционная лучевая терапия (ДЛТ), брахитерапия, а также новые аблятивные технологии (HIFU-терапия, криотерапия, фотодинамическая терапия, лазерная абляция и др.).

История и принцип действия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU).

Первая работа, посвященная потенциальным возможностям высокоинтенсивного фокусированного

ультразвука (HIFU) выполнена в 50-е годы прошлого столетия в исследованиях William Fry et al., которые в экспериментах на кошках и обезьянах определили возможность HIFU создавать очаги поражения ткани глубоко в головном мозге [8,9]. Frank Fry позже лечил пациентов с болезнью Паркинсона и другими неврологическими расстройствами [10]. В 1956 г. Grout впервые предположил, что HIFU может быть использован при лечении злокачественных опухолей [11] и в последующие годы изучал биологический эффект воздействия HIFU на ткани [12]. Специфические свойства ультразвуковой проводимости и режимы разрушения нормальной ткани изучались позже, в 1970-80 годы [13,14].

Механизм действия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (HIFU) основан на трех эффектах: механическом, термическом и эффекте кавитации.

После повышения температуры в очаге выше 90°C в течение всего 1 секунды развивается немедленная термическая гибель клеток, приводящая к коагуляционному некрозу. Инерциальная кавитация происходит синхронно с термокоагуляцией. В результате циклических колебаний тканей, вызванных ультразвуком, возникают эффекты сжатия и разрежения. Во время разрежения газ выходит из раствора, образуя пузырьки, которые мгновенно лопаются, а также происходит некроз тканей. Термический эффект легче воспроизводится и более предсказуем, чем эффект кавитации [15], что на ранних стадиях клинических испытаний сделало его ведущим механизмом повреждения. Эти различия по мере накопления клинического опыта постепенно стираются. Кроме того, воздействие высокоэнергетического фокусированного ультразвука вызывает прямое повреждение питающих опухоль сосудов, что нарушает трофику ткани опухоли [16,17].

Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук является относительно новой технологией, который способен индуцировать мгновенную и необратимую зону коагуляционного некроза в биологических тканях путем термического воздействия и кавитации. Сосредоточенные ультразвуковые волны, излучаемые датчиком, воздействуют на целевую область с ограниченным повреждением окружающих тканей, что делает данный вид терапии более привлекательным и безопасным.

В настоящее время HIFU терапия используется в качестве первичного лечения локализованных форм рака предстательной железы (T1-T2 Nx/0 M0), для лечения больных с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет, а также для тех, кто отказался от открытой операции из-за возможных осложнений и для пациентов с язвелем интеркуррентным фоном [18,19].

HIFU терапия может быть использована как важный (спасительный) метод лечения больных с местным рецидивом после радикальной простатэктомии и дистанционной лучевой терапии [20,21].

Как альтернативный метод лечения больных с метастазными формами рака предстательной железы (T3N0M0) в сочетании с гормональной терапией.

Одним из преимуществ выполнения HIFU-терапии

является возможность ее повторного произведения.

В клинике урологии ГБУЗ СОКБ №1 г Екатеринбург с апреля 2013 года для лечения пациентов, больных раком предстательной железы, применяется высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция простаты на аппарате "Ablatherm (Edap, Франция)".

Цель исследования: оценить клиническую эффективность HIFU абляции при лечении рака предстательной железы.

Материалы и методы

Объектом исследования явились 32 больных с морфологически доказанным при биопсии РПЖ, находившихся на лечении в клинике урологии с апреля по ноябрь 2013 года.

Средний возраст пациентов составил 70 лет; минимальный возраст – 57 лет, максимальный – 76 лет.

Всем больным проводилось клиническое обследование, включавшее: сбор анамнеза; исследование общих анализов крови и мочи; уровня сывороточного PSA; биохимического анализа крови; исследование простаты (пальцевое, трансректальное ультразвуковое сканирование; магнитно-резонансная томография); ультразвуковое исследование органов

брюшной полости и забрюшинного пространства. Для выявления распространенности онкологического процесса проводилось: скинтиграфия костей скелета; рентгенография легких. При необходимости пациентам выполнялось МРТ органов малого таза.

С целью морфологической верификации выполнялась трансректальная полифокальная биопсия и сатурационная промежностная биопсия предстательной железы под ультразвуковым контролем. Тридцати пациентам перед выполнением HIFU терапии предварительно выполнена трансуретральная резекция предстательной железы. Два пациента с морфологически подтвержденным рецидивом заболевания (один пациент после радикальной простатэктомии и один пациент после дистанционной лучевой терапии) получали гормональную терапию аналогами ЛГРГ.

Объем предстательной железы перед проведением HIFU терапии составил от 15 до 30 см.куб. Уровень PSA у больных со стадией T1-T2 от 4 нг/мл до 11 нг/мл, у двух пациентов с рецидивом заболевания уровень PSA 0,4 нг/мл и 0,6 нг/мл.

Группа с низким онкологическим риском (T1-T2a, PSA < 10 нг/мл, Глисон ≤ 6) включала 23 пациента, группа среднего риска (T2a-T2c, PSA 10 - 20 нг/мл, Глисон 6 - 7) составила 7 человек.

Методика проведения HIFU абляции простаты.

Под спинномозговой анестезией пациенту в положении лежа на правом боку, вводится эндоректальный датчик, совмещающий ультразвуковой сканер и ультразвуковой излучатель. Проводится визуализация предстательной железы и планирование лечения. Путем последовательных выстрелов, позволяющих достичь температуры 850С в течение нескольких секунд с зоной повреждения длиной 19-28 мм. и шириной 1,7 мм., по-

слоино обрабатывается вся ткань простаты. Всем пациентам после HIFU терапии дренирование мочевого пузыря выполнялось с помощью уретрального катетера от 5 до 6 дней. Послеоперационный период наблюдения за больными составил от 1 до 8 месяцев.

В качестве объективных критериев эффективности и безопасности проводимого лечения учитывали: степень реализации операционной программы, количество интра- и послеоперационных осложнений, длительность операции, сроки пребывания больных в стационаре (послеоперационный койко-день). Онкологический контроль пролеченных пациентов осуществляли с помощью динамического контроля уровня PSA через 1; 3; 6 месяцев, трансректального ультразвукового сканирования простаты спустя 6 месяцев.

Результаты и обсуждение

Проведено всего 32 HIFU абляции предстательной железы. Среднее время операции 120 минут (от 40 до 180 мин.). Интраоперационных осложнений не было. Уретральный катетер удаляли через 5 - 6 дней после операции. Восстановление самостоятельного мочеиспускания происходило на 5-6 день после операции. У 15 пациентов в течение первых дней после удаления уретрального катетера наблюдались императивные позывы к мочеиспусканию. Наиболее серьезным осложнением было недержание мочи II степени у одного пациента. Среднее время госпитализации составило 7 (от 6 до 10) дней. Послеоперационный койко-день от 5 до 7.

По данным наблюдения в течение 3 месяцев у всех пациентов произошло снижение PSA до 0,5 нг/мл и ниже. У 20 пациентов после 6 мес. наблюдается стабильно низкий уровень PSA от 0,2 нг/мл до 0,5 нг/мл.

В раннем и позднем послеоперационном периоде ни у одного из пациентов не наблюдалось острой задержки мочеиспускания, прямокишечно-уретральных свищей, ожогов слизистой прямой кишки, выраженной макрогематурии.

Основными нежелательными явлениями были учащенное мочеиспускание и дискомфорт в промежности. У

одного пациента в течение 6 месяцев наблюдается недержание мочи II ст.

Заключение

HIFU терапия является малоинвазивным методом лечения рака предстательной железы. При соблюдении показаний к HIFU абляции простаты, данный метод позволяет успешно лечить различные стадии РПЖ с минимальным количеством осложнений. В сочетании с трансуретральной резекцией предстательной железы, показания для HIFU терапии могут быть расширены.

HIFU абляция простаты может быть использована для лечения местных рецидивов рака предстательной железы. Минимальное количество серьезных осложнений и нежелательных явлений позволяет использовать данный метод лечения у больных с тяжелой сопутствующей патологией, которым не показана радикальная простатэктомия.

В случае рецидива РПЖ возможно повторить сеанс HIFU абляции простаты или прибегнуть к иному виду лечения, что является преимуществом данного метода. ■

Журавлев В.Н., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, руководитель клиники урологии ГБОУ ВПО УГМУ на базе ГБУЗ СО «СОКБ №1», г. Екатеринбург; Баженов И.В., д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, заведующий 3 урологическим отделением ГБУЗ СО «СОКБ №1», г. Екатеринбург; Зырянов А.В., д.м.н., профессор кафедры урологии ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, заведующий 2 урологическим отделением ГБУЗ СО СОКБ №1, г. Екатеринбург; Бурцев С.А., к.м.н., врач 3 урологического отделения ГБУЗ СО СОКБ №1, г. Екатеринбург; Теас Д.В., к.м.н., врач 2 урологического отделения ГБУЗ СО СОКБ №1, г. Екатеринбург; Демин Д.А., врач 3 урологического отделения ГБУЗ СО СОКБ №1, г. Екатеринбург; Узбеков О.К., врач 2 урологического отделения ГБУЗ СО СОКБ №1, г. Екатеринбург; Автор, ответственный за переписку - Узбеков Олег Константинович, 620102 г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 185, Email: Oleg_Uzbekov@mail.ru

Литература:

1. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики / Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А., Солнцева Т.В., Комарова В.А. // Экспериментальная и клиническая урология. 01. 2010
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН 2009; 20(3) (прил. 1).
3. Ferlay J., Parkin D. M., Steliarova-Foucher. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur. J. Cancer. - 2010. - Vol. 46, u 4. - P.765-781
4. Jemal A., Siegel E., Ward E. et al. Cancer statistics 2009. CA Cancer J. Clin. - 2009. - Vol. 59, u 4. - P.225-249.
5. Итоги Московской программы «Диспансеризация мужского населения по выявлению заболеваний предстательной железы» / Максимов А.А., Прохоров А.В., Борисик В.И., Рябой А.В., Евсеев А.В. // Материалы XI Съезда Российского общества урологов. М. 2007. С. 183-184.
6. Ранняя диагностика и лечение больных локализованным раком простаты / Журавлев В.Н., Баженов И.В., Зырянов А.В., Коган О.С., Вахлов С.Г., Борзунов И.В., Качмазов А.А., Машковцев А.В. // Материалы XI Съезда Российского общества урологов. М. 2007. С. 153-154.
7. Русаков И.Г., Алексеев Б.Я. Гормонотерапия генерализованного рака предстательной железы // Consilium Medicum. - 2000. - u 2. - С. 3.
8. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. J Neurosurg 1954;11:471-8.
9. Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, Krumins RF, Brennan

- J.F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science* 1955;122:517-8.
10. Fry FJ. Precision high-intensity focusing ultrasonic machines for surgery. *Am J Phys Med* 1958;37:152-6
 11. Fry WJ, Mosberg WH, Barnard JW, Fry FJ. Production of focal destructive lesions in the central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 1954;11:471-8.
 12. Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, Krumins RF, Brennan JF. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science* 1955;122:517-8.
 13. Буров А.К. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1956;106:239-41.
 14. Taylor KJW, Connolly CC. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound. *J Pathol* 1969;98:291-3.
 15. Hill CR, Rivens I, Vaughan MG, ter Haar GR. Lesion development in focused ultrasound surgery: A general model. *Ultrasound Med Biol* 1994;20:259-69
 16. О.Э. Карпов, П.С. Ветшев, В.А. Животов. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2008, т.3, ц2, С.77-82.
 17. Clement GT. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasonics*. 2004, 42:1087-93.
 18. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук в лечении рака предстательной железы / Ю.Г. Аляев, Г.Е. Крупинов, В.А. Григорян [и др.] // Онкоурология. — 2007. — ц 2. — С. 42–51.
 19. Крупинов Г.Е. Лечение больных раком предстательной железы высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2010. – 42 с.
 20. Murat FJ, Poissonnier L, Rabilloud M, Belot A, Bouvier R, Rouviere O, Chapelon JY, Gelet A. Mid-term results demonstrate salvage high-intensity focused ultrasound (HIFU) as an effective and acceptably morbid salvage treatment option for locally radiorecurrent prostate cancer. *Eur Urol*. 2009 Mar;55(3):640-7. Epub 2008 May 9
 21. Hayashi M., Shinmei S., Asano K. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment for patients with biochemical failure after radical prostatectomy. *Int J Urol*. 2007, Nov. 14(11): 1048-50.