

Повторная HIFU–абляция при продолженном росте рака простаты: структура и анализ осложнений*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии***Введение**

Выбор метода лечения локализованного рака предстательной железы в настоящее время является предметом споров [1, 3]. Хотя радикальная простатэктомия остаётся стандартом лечения для пациентов с ограниченными пределами органа опухолью и ожидаемой продолжительностью жизни более 10 лет, существуют и альтернативные варианты [4, 5]. Для пациентов с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет или неблагоприятным для оперативного вмешательства соматическим статусом одним из эффективных альтернативных вариантов лечения является высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU). В отличие от лучевой терапии, для ультразвука не существует понятия максимальной дозы. Одним из преимуществ HIFU является то, что его можно применять повторно в случае неудачи при первичном лечении [6, 7]. В литературе имеются сведения максимально о пяти сеансах HIFU-абляции для одного пациента с локализованным раком простаты, а среднее количество сеансов составляет 1.17-1.8 на пациента [2]. На данный момент ни одно исследование в России не затрагивало вопрос о суммарном влиянии нескольких сеансов HIFU на частоту возникновения осложнений. В связи с этим весьма актуальным представляется оценка послеоперационных осложнений после однократной и повторной HIFU- абляцией локализованного рака простаты.

Цель исследования: выяснить, эффективно и безопасно ли повторять HIFU после неудачи при первичном лечении.

Материал и методы

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция простаты выполнялась с помощью роботизированного аппарата "AblathermIntegratedImaging®" (EDAPTMS, Франция). Подвижная в трёх измерениях рабочая головка устройства HIFU содержит пьезоэлектрический терапевтический модуль (3.0 МГц) и ультразвуковой сканер (7.5 МГц) для планирования вмешательства. Разряд ультразвуковых волн, создаваемых рабочей головкой, практически мгновенно создаёт зону коагуляционного некроза. Размер каждой зоны составляет 1.7 мм в диаметре, а длина составляет от 19 до 26 мм в зависимости от планирования. Кроме того, охлаждающее устройство подаёт дегазированную жидкость в баллон, окружающий рабочую головку, тем самым защищая слизистую прямой кишки. Поглощение термической энергии на границе баллона и стенки прямой кишки поддерживает среднюю температуру на уровне 18°C.

Сеанс абляции проводится под спинальной анестезией, пациент фиксирован в положении лёжа на правом боку. Планирование процедуры начинается с визуализации верхушки железы при поперечном и продольном трансректальном ультразвуковом сканировании. При повторных сеансах может быть трудно обозначить границы простаты. В таких случаях верхушку простаты обозначают при подведении гибкого цистоскопа к внешнему сфинктеру. Кончик цистоскопа отлично визуализируется при трансректальном ультразвуковом сканировании как гиперэхогенный элемент. Чтобы сохранить внешний сфинктер, процедуру начинали, отступив 6 мм в краниальном направлении. В соответствии с размером железы определяется от 1 до 4 перекрывающихся друг друга зон, которые обрабатываются от верхушки железы до шейки мочевого пузыря с покрытием оснований семенных пузырьков. Обозначается расстояние от слизистой прямой кишки до дорсальной капсулы простаты в диапазоне от 3 до 8 мм. Один из пьезоэлектрических элементов рабочего зонда непрерывно работает как модуль контроля толщины стенки прямой кишки, чтобы предотвратить её случайное повреждение. Продолжительность одного рабочего импульса при стандартном режиме – 5 секунд с последующей паузой в 5 секунд. Когда HIFU проводят повторно, продолжительность импульса укорачивают до 4.5 секунд из-за менее интенсивного кровотока в уже претерпевшей абляцию простате, что подразумевает меньшую теплопроводность и, соответственно, более сильный нагрев под воздействием фокусированного ультразвука. За каждый сеанс, в зависимости от размера простаты, наносится до 1000 фокусов повреждения.

В исследование были включены 105 пациентов с клиническими стадиями T1-T2, N0, M0 гистологически верифицированного локализованного рака простаты, которым с декабря 2009 г. по июнь 2012 г. в клинике урологии Клинической больницы имени С.Р. Миротворцева СГМУ проводилось лечение при помощи HIFU. Среди них 18 пациентов имели противопоказания к радикальной простатэктомии (ожидаемая продолжительность жизни менее 10 лет и/или высокий операционный риск из-за сопутствующих заболеваний), а 87 пациентов выбрали HIFU из-за нежелания подвергаться оперативному вмешательству. Средний возраст больных составил 68.2 ± 6.8 лет, средний уровень PSA – 11.3 ± 10 нг/мл, средний балл по шкале Глисона – 5.3 ± 1.5 , объём простаты – 33.5 ± 10.7 см³.

Исследование было одобрено местным этическим комитетом; перед включением в исследование пациенты в письменной форме выражали информированное согласие. Предоперационная оценка состояния пациента включала в себя трансректальное ультразвуковое исследование, пальцевое ректальное исследование, компьютерную или магнитно-резонансную томографию малого таза и остеосцинтиграфию.

Все 105 пациентов регулярно наблюдались каждые 3 месяца; контрольное обследование включало трансректальное ультразвуковое исследование, пальцевое ректальное исследование и определение уровня PSA. На 3, 12 и 24 месяце и при признаках биохимического рецидива (повышение уровня PSA более чем на 1 нг/мл по сравнению с nadir PSA) выполнялась биопсия из 6-12 точек. Состояние пациентов и наличие осложнений оценивались при явке пациентов на контрольное обследование и при помощи опросников (каждые 3 месяца в первый год, в дальнейшем – каждые 6 месяцев). При явке пациентов их опрашивали на предмет осложнений, ассоциированных с HIFU, которые могли развиться за период, прошедший с последнего обследования. На предмет стрессового недержания мочи задавались следующие вопросы: количество использованных прокладок, происходит ли подтекание мочи при тяжёлой нагрузке (1 степень), при незначительной нагрузке (2 степень) или при отдыхе / во сне (3 степень). Эректильная функция оценивалась как нормальная, если пациент был способен к пенетрации без механической или фармакологической поддержки. Для оценки обструктивных и ирритативных симптомов использовалась шкала IPSS. Все факты

наличия осложнений и ответы пациентов на момент последнего обследования использовались для оценки результатов данного исследования.

Статистическая обработка проводилась с использованием двустороннего непараметрического теста McNemar для двух зависимых дихотомических переменных и теста Cochran для множественных дихотомических переменных. Кроме того, для глобального сравнения множественных числовых переменных применялся непараметрический тест Фридмана. Различия между двумя зависимыми числовыми переменными проверялись с помощью двустороннего непараметрического теста маргинальной гомогенности. Использовалось программное обеспечение SPSS v. 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Значения $P < 0.05$ считались статистически значимыми. Данные представлены в виде средних значений \pm стандартное отклонение. Применялся принцип закрытого теста.

Результаты

92 пациентам (87,6%) был успешно выполнен один сеанс HIFU-абляции со средним сроком наблюдения 13 месяцев, и 13 пациентам (12,4%) потребовался второй сеанс HIFU-абляции в связи с неэффективностью первого, подтверждённой гистологически. Средний период между двумя сеансами составил 7 месяцев, а период наблюдения после последней абляции – 13 месяцев.

При первичной HIFU-абляции ($n=92$) потребовалось создать 643 ± 179 фокусов повреждения, средний обработанный объём составил 33 ± 16 см³. При сравнении этого показателя со средним объёмом простаты оказалось, что было обработано 142% объёма железы с учётом того, что зоны абляции перекрывают друг друга. Среднее время операции для первых сеансов HIFU составило 164 ± 42 минуты.

Средняя продолжительность повторных сеансов ($n=13$) составила лишь 107 ± 41 минут. Более короткое операционное время по сравнению с первыми сеансами объясняется снижением среднего объёма простаты до 12.8 ± 6.6 см³ (диапазон 1.4-27.4; 54% от начального объёма). Следовательно, среднее количество импульсов для второго сеанса было снижено до 400, а средний обработанный объём составил только 19 ± 8 см³. Побочные эффекты у 105 пациентов после одного сеанса HIFU представлены в таблице 1.

Для лечения инфекций мочевыводящих путей назначались антибактериальные препараты с учетом бактериологического исследования мочи. Под синдромом хронической тазовой боли понималась постоянная боль в промежности, продолжающаяся более 3 месяцев после HIFU, согласно определению NIH. Пациентам с инфравезикальной обструкцией при персистирующей задержке мочи выполняли трансуретральную резекцию шейки мочевого пузыря или эндоуретротомию. Стрессовое недержание классифицировалось по трём степеням тяжести по Stamey. Степень 1 – потеря мочи при тяжёлых нагрузках, использование не более чем 1 прокладки в день. Степень 2 – потеря мочи при незначительных нагрузках, но не во время сна или отдыха. Степень 3 – полное недержание мочи. Пациенты, способные к пенетрации полового партнёра без механической или фармакологической поддержки, считались пациентами с сохранной половой функцией.

С целью оценки частоты побочных эффектов при повторных сеансах по сравнению с таковой при первых сеансах исследовалась группа из 13 пациентов с двумя сеансами HIFU в анамнезе (таблица 2). Состояние пациентов оценивалось трижды: до HIFU (момент 0), после HIFU (момент I) и после второго HIFU (момент II). Частота развития инфекций мочевыводящих путей, синдрома хронической тазовой боли, инфравезикальной обструкции на момент II по сравнению с моментом I значительно не изменялась. Два случая синдрома хронической тазовой боли отмечены после второго сеанса HIFU, а после первого сеанса – у одного пациента. Частота развития эректильной дисфункции после HIFU составила 47,8% после одного сеанса и 55,1% после двух сеансов ($P=0.039$). Недержание, вызванное HIFU, имело частоту 7,6% после первого сеанса и кумулятивно 12,2% после второго сеанса. Тест Фридмана для частоты развития недержания был статистически значимым ($P=0.024$), частота недержания после второй HIFU-абляции была выше по сравнению с начальным значением в момент 0 ($P=0.016$).

Тем не менее, сравнение частоты недержания мочи в момент I и момент II достоверных различий не выявило ($P=0.266$, рис. 1).

VoxPlot - диаграммы со сравнением IPSS представлены на рисунке 2. Результаты анкетирования по IPSS не имели значимых различий до и после HIFU-абляции ($P=0.145$).

Рисунок 3 демонстрирует VoxPlot-диаграммы для ответов пациентов по поводу качества жизни, что является последним вопросом в анкете IPSS; значимых различий при повторной абляции не выявлено ($P=0.102$).

Обсуждение

Увеличение количества исследований, посвящённых HIFU-абляции, свидетельствует о широком распространении этого многообещающего метода. Ряд исследований демонстрирует хороший локальный контроль рака простаты в сочетании с низкой частотой осложнений. В связи с неполным или неудачным лечением у некоторых пациентов HIFU приходится повторять.

Таблица 1. Побочные эффекты, вызванные одним сеансом HIFU-абляции ($n=105$)

Осложнения	Пациенты	
	Количество пациентов (n)	Доля пациентов (%)
Инфекции мочевыводящих путей	6	5,7
Хроническая тазовая боль	2	1,9
Инфравезикальная обструкция	16	15,2
Стрессовое недержание I	23	22,0
Стрессовое недержание II	0	0
Стрессовое недержание III	0	0
Ректоуретральный свищ	0	0
Эректильная дисфункция	48	45,7

Таблица 2. Побочные эффекты после двух сеансов HIFU-абляции (n=13)

Осложнения	До HIFU (момент 0)	После одного сеанса (момент I)	После двух сеансов (момент II)	P
Инфекции мочевыводящих путей	-	1 (7,7%)	1 (7,7%)	1 ^a
Хроническая тазовая боль	-	0	1 (7,7%)	0,5 ^a
Инфравезикальная обструкция	4 (30,7%)	2 (15,3%)	3 (23,0%)	0,5 ^a
Ректоуретральный свищ	-	0	0	-
Эректильная дисфункция	4 (30,7%)	6 (46,1%)	8 (61,5%)	<0,001 ^b 0,039 ^a
Стрессовое недержание	0	5 (38,4%)	6 (46,1%)	0,024 ^c 0,266 ^d

Примечание: a – сравнение момента I и момента II, тест МакНемара; b – сравнение моментов 0, I и II, тест Кохрейна; c – сравнение моментов I и II, тест Фридмана; d – сравнение моментов 0, I и II, тест маргинальной гомогенности.

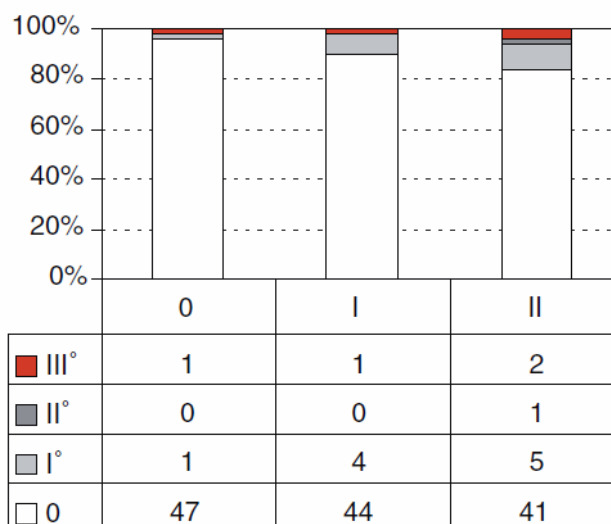


Рис. 1. Сравнительная оценка частоты недержания мочи в момент I и момент II

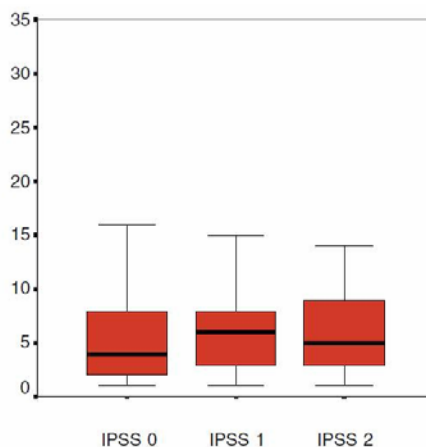


Рис. 2. Сравнительная оценка суммарного балла IPSS в момент I и момент II

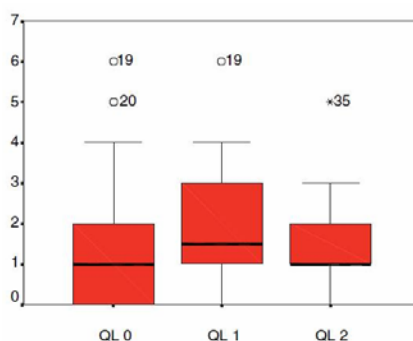


Рис. 3. Сравнительная оценка качества жизни в момент I и момент II

Нами была проанализирована группа из 13 пациентов, которым потребовались повторные сеансы HIFU-абляции. В этой группе недержание мочи и эректильная дисфункция встречались несколько чаще, чем после одного сеанса HIFU. Общая частота встречаемости недержания после повторных сеансов составила 12,2%, в основном 1 степени тяжести. У пациентов с одним или более сеансами HIFU в анамнезе Uchida T. et al. (2006 г.) [9] сообщают об отсутствии недержания вообще, в то время как в других исследованиях докладывается о частоте недержания вплоть до 12.7% [8]. Определение и классификация недержания отличны друг от друга в разных исследованиях, что затрудняет сравнение материала. В нашей группе с повторной абляцией частота развития недержания находилась в тех же пределах, что и у пациентов после радикальной простатэктомии. 55% наших пациентов, способных к сексуальной активности до операции, после второго сеанса HIFU утратили эректильную функцию. На данный момент в литературе не сообщается о проспективных исследованиях с применением таких опросников после HIFU. В литературе сообщается о встречаемости эректильной функции после HIFU от 30% до 61%. Прочие побочные эффекты статистически встречаются одинаково как после одного сеанса, так и после повторных. Общий риск повторных сеансов HIFU в случае неудачи первичного лечения представляется допустимым для пациентов с локализованным раком простаты, хотя наши данные говорят о том, что пациентов следует особо информировать о риске недержания и эректильной дисфункции после второй абляции. Форма и размер одного очага при HIFU-абляции *in vivo* зависит от кровоснабжения железы и теплопроводности ткани. Эти параметры, вероятнее всего, изменяются после проведения HIFU. Это может привести к изменению эффективности или частоты осложнений в случае проведения повторного сеанса. Другой причиной для более высокой частоты недержания и снижения или утраты эректильной функции после двух сеансов HIFU могут быть сложности при определении границ простаты из-за её диффузного склерозирования и ухудшения качества ультразвукового изображения.

Заключение

Дополнительные сеансы HIFU в случае неудачи при первичном лечении ассоциированы с незначительным увеличением частоты развития осложнений. Тем не менее, в ближайшее время актуальной задачей будет снижение доли пациентов с резидуальным раком после однократной HIFU-абляции путём более тщательного отбора пациентов и повышения эффективности терапевтических режимов.

Литература

1. Aus G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer — a review. // *Eur Urol*. 2006. Vol. 50, № 5. P. 927-934.
2. Blana A., Walter B., Rogenhofer S. et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience // *Urology*. 2004. Vol. 63, № 2. P. 297-300.
3. Chaussy C., Thuroff S. The status of high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer and the impact of a combined resection // *Curr Urol Rep*. 2003. Vol. 4, № 3. P. 248-252.
4. Roach T. M., Hanks G., Thames Jr. H. et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix consensus conference // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006. Vol. 65, № 4. P. 965-974.
5. Ganzer R., Rogenhofer S., Walter B. et al. PSA nadir is a significant predictor of treatment failure after high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment of localised prostate cancer // *Eur Urol*. 2007. Jul 17; [Epub ahead of print].
6. Lee H. M., Hong J. H., Choi H. Y. High-intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer // *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006. Vol. 9, № 4. P. 439-443.
7. Poissonnier L., Chapelon J. Y., Rouviere O. et al. Control of prostate cancer by transrectal HIFU in 227 patients // *Eur Urol*. 2007. Vol. 51, № 2. P. 381-387.
8. Thuroff S., Chaussy C., Vallancien G. et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study // *J Endourol*. 2003. Vol. 17, № 8. P. 673-677.
9. Uchida T., Ohkusa H., Nagata Y. et al. Treatment of localized prostate cancer using high-intensity focused ultrasound // *BJU Int*. 2006. Vol. 97, № 1. P. 56-61.