

# Криохирurgia рака предстательной железы

А.В.Говоров<sup>✉</sup>, А.О.Васильев, Д.Ю.Пушкарь

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Онкологические заболевания являются второй причиной смертности после сердечно-сосудистых заболеваний. В Российской Федерации в последние годы отмечен неуклонный рост числа больных со злокачественными новообразованиями, что, в первую очередь, связано с увеличением выявляемости и общей выживаемости онкологических больных. Развитие программы по раннему выявлению рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин старше 40 лет привело к значительному росту числа выявляемых случаев заболевания на ранних стадиях. Частота обнаружения РПЖ выше у мужчин старше 60 лет, которые чаще имеют интеркуррентные заболевания, осложняющие течение основного заболевания при проведении радикальных методов лечения. Таким пациентам, а также больным с ожидаемой продолжительностью жизни менее 10 лет или отказывающимся от радикального оперативного лечения из-за возможных осложнений предложен ряд малоинвазивных методов лечения: криоабляция, HIFU-терапия, фотодинамическая терапия, лазерная абляция и др. Наиболее изученным из перечисленных методов лечения РПЖ является криоабляция, рекомендованная в качестве альтернативного лечения Американским и Европейским обществами урологов. Существующие литературные данные, оценивающие онкологические результаты криоабляции, показывают высокий уровень безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, криоабляция, альтернативные методы лечения, безрецидивная выживаемость.

<sup>✉</sup>alexgovorov@newmail.ru

**Для цитирования:** Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Криохирurgia рака предстательной железы. Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 29–32.

## Cryosurgery for prostate cancer

A.V.Govorov<sup>✉</sup>, S.O.Vasilyev, D.Yu.Pushkar

A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Cancer is the second most common cause of death only to cardiovascular diseases. In Russia, we marked the steady increase in the number of patients with malignant neoplasms last years, which were primarily due to increasing diagnostics and cancer overall survival rates. The development of the programme for the early prostate cancer screening in men older than 40 years lead to a significant incensement in the determination of the diseases at early stages. Prostate cancer (PC) frequency was higher in men over 60 years old, who often had intercurrent diseases, associated with severe course of the main disease during the radical methods of treatment. In such patients as well as in patients with life expectancies of less than 10 years, or in patients who had refused radical surgical treatment because of the possible complications, we had suggested the number of minimally invasive methods of treatment: cryoablation, HIFU treatment, photodynamic therapy, laser ablation, etc. The most studied PC treatment methods was cryoablation, which was recommended by the American and European Association of Urology as an alternative treatment. The received literature data, estimating the results of cryoablation showed the high recurrence-free survival rates.

**Key words:** prostate cancer, cryoablation, alternative methods of treatment, recurrence-free survival.

<sup>✉</sup>alexgovorov@newmail.ru

**For citation:** Govorov A.V., Vasilyev A.O., Pushkar D.Yu. Cryosurgery for prostate cancer. Consilium Medicum. 2015; 17 (7): 29–32.

### Введение

По данным А.Д.Каприна и соавт. [1], представившим анализ заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями, к концу 2013 г. в Российской Федерации у мужчин впервые в жизни было выявлено 245 180 случаев злокачественных новообразований, из которых диагноз рака предстательной железы (РПЖ) был поставлен 31 659 мужчинам. Данный показатель более чем в 2 раза превышал число мужчин с впервые в жизни установленным диагнозом в 2003 г. (13 881 больной).

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России наиболее распространены:

- 1) опухоли трахеи, бронхов, легкого – 18,4%;
- 2) предстательной железы (ПЖ) – 12,9%;
- 3) кожи – 10,0%;
- 4) желудка – 8,6%;
- 5) ободочной кишки – 5,9%.

Значимую по удельному весу группу у мужчин формируют злокачественные опухоли органов мочеполовой системы, составляя 22,9% всех новообразований, из которых на опухоли почки и мочевого пузыря приходится по 4,7 и 4,5% соответственно.

Повсеместное внедрение программ ранней диагностики РПЖ позволило увеличить удельный вес больных с впервые выявленным РПЖ I–II стадии до 49,5%. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом РПЖ составляет 69,9 года. Соматический фон данной возрастной категории мужчин может в значительной степени осложнять течение основного заболевания и повышать риск осложнений при проведении радикальных методов лечения, таких как радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия и брахитерапия. Ряд альтернативных методов лечения (криотерапия, HIFU-тера-

пия, фотодинамическая терапия, лазерная абляция и др.), которые могут быть предложены данным пациентам, способны минимизировать количество периоперационных осложнений и добиться высокой безрецидивной выживаемости (БРВ).

Основной этап развития криотерапии связан с открытием эффекта Джоуля–Томпсона (1852–1862 гг.), который заключается в том, что газ, проходя через суженное отверстие в зону низкого давления, изменяет свою температуру. Данный эффект лег в разработку специальных систем для смеси сжатого газа, что впоследствии позволило разработать термос, способный сохранять сжатый воздух [2].

В настоящее время криоабляция ПЖ представляет собой процесс локального замораживания и девитализации тканей, позволяющий прицельно создать зону некроза необходимой формы и размера для деструкции пораженной ткани железы и прилежащих по краю здоровых клеток [3]. В 1996 г. – Американская, а в 2010 г. – Европейская ассоциация урологов признали криоабляцию ПЖ методом терапии локализованного РПЖ и перестали считать данную методику экспериментальной. В связи с высокой вероятностью развития послеоперационной эректильной дисфункции метод чаще применяется у пациентов, не заинтересованных в сохранении эректильной функции.

### Материалы и методы

Впервые криоабляция ПЖ была проведена в 1960-х годах M.Gonder и соавт. [4] с использованием 1 трансуретрального датчика (иглы, 26 Fr) для лечения инфравезикальной обструкции, вызванной увеличением ПЖ. В качестве хладагента использовался жидкий азот, а процесс замораживания контролировался пальпаторно per rectum. В 1968 г. впервые в России В.И.Фрейдович [5] применил криодеструкцию аденомы ПЖ. При помощи жидкого азота

автором осуществлялось замораживание аденомы ПЖ, в последующем проводилось ее бескровное удаление.

В связи с отсутствием точного контроля над процессом замораживания частота осложнений (недержание мочи, отхождение струпа слизистой оболочки уретры, ректальные фистулы) была достаточно велика. Данный факт привел к значительному снижению интереса к криохирургии вплоть до конца 1980-х годов. Тем не менее, принимая во внимание потенциальные выгоды от проведения криоабляции, работы по изучению данной методики были продолжены.

В 1988 г. G.Onik и соавт. [6] в своей работе опубликовали данные о введении игл и контроле над формированием «ледяного шара» при помощи ультразвукового исследования. В 1994 г. были разработаны температурные сенсоры, обеспечившие точное достижение требуемой температуры, что привело к значительному повышению эффективности лечения [7]. Внедрение J.Cohen и соавт. в середине 1990-х годов в практику уретрального катетера, согревающего слизистую оболочку уретры, привело к снижению частоты недержания мочи и отхождения струпа мочеиспускательного канала [8].

С целью защиты сосудисто-нервных пучков от воздействия низкой температуры N.Janzen и соавт. [9] в эксперименте на простате собак было предложено использовать активное оттаивание, которое проводилось во время первого или второго цикла замораживания простаты. Данный факт привел к большому интересу в области фокальной нервосберегающей криоабляции.

Проведенные исследования показали роль дополнительной терапии цитотоксическими препаратами (циклофосфамид [10], 5-фторурацил [11], фактор некроза опухоли  $\alpha$  [12]), разными химическими веществами (витамин D<sub>3</sub> [13], антифриз-белки [14]) или облучением [15] в повышении эффективности криотерапии.

Технический прогресс в конце XX–начале XXI в. привел к созданию криоаппаратов III поколения, использующих эффект углекислый газ, закись азота или аргон (рис. 1). Значительное уменьшение диаметра криозондов привело к необходимости увеличения количества используемых криозондов, совместная работа которых увеличивает размер зоны криодеструкции и позволяет добиться однородности замораживания пораженной ткани практически во всех отраслях медицины.

В России первая криоабляция ПЖ у пациентов с РПЖ с использованием оборудования для криотерапии III поколения была проведена в марте 2010 г. на кафедре урологии ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». На сегодняшний день нами пролечено 140 больных, основные характеристики которых представлены в табл. 1. В качестве криогена использовался аргон, для размораживания ткани применялся гелий. Давление газов в системе составляло 240 бар для аргона и 150 бар для гелия [16, 17].

### Результаты и обсуждение

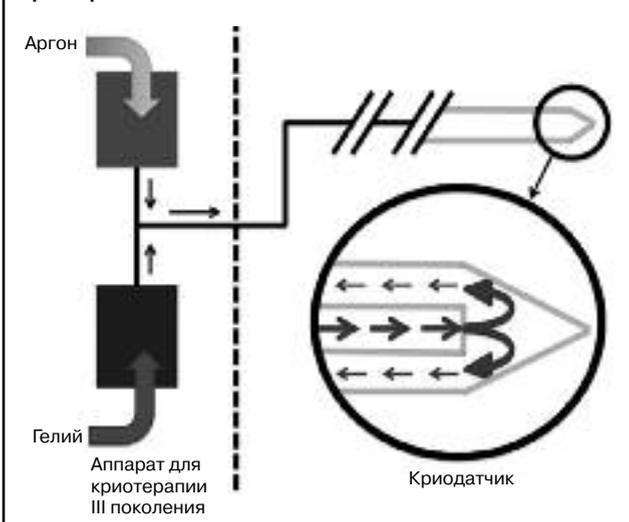
Период клинического наблюдения при использовании оборудования для криотерапии III поколения непродолжителен, в связи с чем общих критериев оценки эффективности криотерапии РПЖ не существует. Усовершенствование аппаратов для трансректальной ультразвукографии, использование криоигл меньшего диаметра, катетера для согревания слизистой оболочки уретры, а также температурных датчиков привело к значительному улучшению результатов криохирургии, а также снижению числа осложнений, которое на сегодняшний день не превышает таковое при других минимально инвазивных методах лечения РПЖ.

Оценка биохимической БРВ после криоабляции ПЖ не всегда объективна, так как в качестве индикатора лечения многими авторами используется надир простат-специфи-

**Таблица 1. Основные и дополнительные характеристики разных групп пациентов, перенесших криоабляцию ПЖ**

Параметры	Значение
Возраст, лет	72,7 (60–81)
Общий ПСА, нг/мл	10,6 (1,3–65)
Объем простаты, см <sup>3</sup>	46,2 (14–110)
Максимальная скорость мочеиспускания (Q <sub>max</sub> ), мл/с	11,6 (4,2–36)
Сумма баллов по шкале IPSS	9 (0–27)
<i>Клиническая стадия:</i>	
T1cN0M0	67 (48%)
T2N0M0	53 (38%)
T3N0M0	20 (14%)
<i>Сумма баллов по Глиссону:</i>	
6 (3+3)	61 (43,5%)
7 (3+4)	43 (31%)
7 (4+3)	28 (20%)
8 (4+4)	8 (5,5%)
<i>Группа риска D'Amico:</i>	
Низкий	55 (39%)
Средний	65 (46%)
Высокий	20 (15%)
Время операции, мин	105 (72–168)

**Рис. 1. Схематическое изображение работы аппарата для криотерапии III поколения.**



ческого антигена (ПСА) менее 0,1 нг/мл, в то время как другие авторы используют критерии Американского общества терапевтической радиологии и онкологии (ASTRO), предусматривающие трехкратное последовательное увеличение уровня ПСА [19]. Очевидно, что чем ниже уровень общего ПСА после криоабляции ПЖ, тем меньше вероятность рецидива, однако до какого именно значения должен снизиться уровень ПСА, остается неясным. Результаты наиболее крупных исследований представлены в табл. 2 [20–25].

### Собственные данные

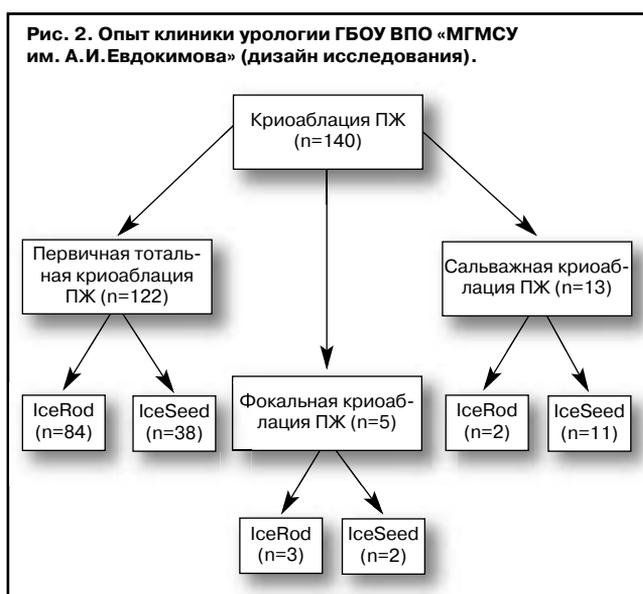
Тотальная первичная криоабляция простаты выполнена 127 больным (из которых 5 пациентам проведена фокальная криоабляция), сальважная – 13 пациентам [после дистанционной лучевой терапии (7), брахитерапии (4) и первичной криоабляции ПЖ (2)]; рис. 2.

В 139 случаях операция выполнена под эпидуральной или спинно-мозговой анестезией, у 1 больного (по решению анестезиолога) – под эндотрахеальным наркозом. В соответствии с техникой операции под контролем

Таблица 2. БРВ при криоабляции ПЖ

Автор	Число пациентов	Уровень ПСА, нг/мл	БРВ, %		
			Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
T.Koppie	176	<0,5	69	–	45
J.Long	975	<0,5	60	45	36
		<1,0	76	71	61
B.Donnely	87	<0,3	60	77	48
		<1,0	75	89	76
J.Jones	1198	ASTRO	85	73	75
		Phoenix	91	79	62
J.Cohen	204	Phoenix	81	74	46
D.Bahn	590	<0,5	61	68	61
<b>Собственные данные*</b>	<b>65</b>	<b>ASTRO</b>	<b>90</b>	<b>77</b>	<b>63</b>

\*При медиане наблюдения 30,5 мес.



трансректальной ультразвукографии в двух проекциях больным проводилось 2 цикла замораживания и оттаивания простаты при помощи игл «IceSeed» и «IceRod»; в ряде случаев (при объеме простаты более 100 см<sup>3</sup>) проводили 4 цикла замораживания и оттаивания (так называемый «маневр pull-back») [16, 18]. У 1 пациента мочевого пузыря дренирован после операции цистостомической трубкой №14 Fr; в остальных случаях был установлен силиконовый уретральный катетер №14 или 16 Fr. Среднее время операции составило 105 (72–168) мин. Течение послеоперационного периода было гладким во всех случаях. После удаления на 7-е сутки уретрального катетера у 57,4% пациентов восстановлено самостоятельное мочеиспускание (включая 1 пациента, у которого была пережата цистостомическая трубка и заживлен пузырно-кожный свищ). У 42,6% больных в ближайшие часы или вечером в день удаления катетера развилась острая задержка мочи, потребовавшая однократной катетеризации или повторной установки катетера. У 32 пациентов самостоятельное мочеиспускание восстановилось в течение 2 нед и ранее, у 20 больных – в течение 3–6 нед после операции. На 8-е сутки после операции ни у одного пациента объем остаточной мочи не превышал 100 мл.

Через 1 год после криоабляции полностью обследованы 65 больных: средний уровень общего ПСА крови у них составил 0,28 (0,001–12,8) нг/мл, сумма баллов по шкале IPSS 12 (2–18), максимальная скорость мочеиспускания 10,4 (4,4–32) мл/с, объем остаточной мочи 84 (0–160) мл. При наблюдении в течение 1 года 61 пациент полностью удерживали мочу, 4 больных отмечали эпизоды ургентного недержания мочи 3–7 раз в неделю (использовали не

более 1 прокладки в день), у 1 пациента, перенесшего до криоабляции дистанционную лучевую терапию, отмечалось тотальное недержание мочи.

При оценке БРВ по критериям ASTRO у больных, перенесших первичную тотальную криоабляцию ПЖ, данный показатель составил через 12, 24, 36, 48 и 60 мес – 98, 93, 90, 87 и 82% соответственно. При медиане наблюдения 30,5 мес выживаемость без биохимического рецидива составила 90% у больных низкого риска, 77% у пациентов промежуточного риска и 63% – в группе высокого риска по критериям D'Amico.

### Заключение

РПЖ является одной из основных причин смерти и инвалидизации населения развитых, а в последние годы и развивающихся стран. Несмотря на то что метод криоабляции ПЖ используется в клинической практике достаточно давно, в настоящее время не существует общепризнанных критериев оценки эффективности данной методики. Анализ собственных результатов криоабляции ПЖ показал достаточно высокую онкологическую эффективность данного альтернативного метода лечения РПЖ. Количество осложнений операции невелико и не превышает таковое при радикальных методах лечения. В течение 2 лет после оперативного лечения у большинства пациентов отмечается постепенное уменьшение выраженности симптомов нижних мочевых путей по сравнению с дооперационным уровнем и улучшение показателей качества жизни, связанных со здоровьем.

В статью вошли результаты работ, выполненных при поддержке Министерства образования и науки РФ: НШ-5428.2014.7.

### Литература/References

- Каприн АД, Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М: МНИОИ им. П.А.Герцена, 2015. / Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M: MNI OI im. P.A.Gertsena, 2015. [in Russian]
- Dewar J. The Liquefaction of gases. Nature 1985; 51: 365–7.
- Patel BG, Parsons CL, Bidair M et al. Cryoablation for carcinoma of the prostate. J Surg Oncology 1996; 63: 256–64.
- Gonder MJ, Soanes WA, Smith V. Experimental Prostate Cryosurgery. Invest Urol 1964; 14: 610–9. Gonder MJ, Soanes WA, S. Shulman Cryosurgical treatment of the prostate. Invest Urol 1966; 3 (4): 372–8.
- Фрейдovich В.И., Фрейдovich А.И. Криодеструкция предстательной железы. Мед. техника. 1970; 2: 55–7. / Freidovich V.I., Freidovich A.I. Kriodestruksiia predstatel'noi zhelezy. Med. tekhnika. 1970; 2: 55–7. [in Russian]
- Onik GM, Cohen JK, Reyes GD et al. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. Cancer 1993; 72: 1291–9.
- Lee F. US-guided percutaneous cryoablation of the prostate cancer. Radiology 1994; 192: 769–6.
- Cohen JK, Miller RJ, Shuman BA. Urethral warming catheter for use during cryoablation of the prostate. Urology 1995; 45: 861–4.

9. Janzen NK, Han KR, Perry KT et al. Feasibility of nerve-sparing prostate cryosurgery: applications and limitations in a canine model. *J Endourol* 2005; 19: 520–5.
10. Clarke DM, Baust JM, Van Buskirk RG et al. Chemo-cryo combination therapy: an adjunctive model for the treatment of prostate cancer. *Cryobiology* 2001; 42: 274–85.
11. Wang H, Tu HJ, Qin J et al. Effect of cryotherapy and 5-fluorouracil on apoptosis of G422 glioma cells. *Ai Zheng* 2004; 23: 412–5.
12. Jiang J, Goel R, Iftekhar MA et al. Tumor necrosis factor-alpha-induced accentuation in cryoinjury: mechanisms in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 2547–5.
13. Baust JM, Klossner DP, Robilotto A et al. Vitamin D3 cryosensitization increases prostate cancer susceptibility to cryoablation via mitochondrial-mediated apoptosis and necrosis. *BJU Int* 2012; 109 (6): 949–58.
14. Muldrew K, Rewcastle J, Donnelly BJ et al. Flounder antifreeze peptides increase the efficacy of cryosurgery. *Cryobiology* 2001; 42: 182–9.
15. Burton SA, Paljug WR, Kalnicki S et al. Hypothermia-enhanced human tumor cell radiosensitivity. *Cryobiology* 1997; 35: 70–8.
16. Говоров А.В., Васильев А.О., Пушкарь Д.Ю. Особенности криодеструкции предстательной железы. *Мед. техника*. 2015; 1: 40–5. / Govorov A.V., Vasil'ev A.O., Pushkar' D.Yu. Osobennosti kriodestrukcii predstate'noi zhelezy. *Med. tekhnika*. 2015; 1: 40–5. [in Russian]
17. Govorov AV, Vasilyev AO, Pushkar DU. Specifics of Prostate Cryoablation. *Biomedical Engineering* 2015; 49 (1): 54–9.
18. Говоров А.В., Васильев А.О., Иванов В.Ю. и др. Лечение рака предстательной железы при помощи криоабляции: проспективное исследование. *Урология*. 2014; 6: 69–74.
19. Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Prostate cancer: guidelines. Netherlands: European Association of Urology, 2015.
20. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD et al. The efficacy of cryosurgical ablation of the prostate cancer: the University of Carolina, San Francisco experience. *J Urol* 1999; 162 (2): 427–32.
21. Long JP, Bahn D, Lee F et al. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001; 57 (3): 518–23.
22. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five-year results. *Urology* 2002; 60 (4): 645–9.
23. Jones JS, Rewcastle JC, Donnelly BJ et al. Whole gland primary prostate cryoablation: initial results from the Cryo On-line Data Registry. *J Urol* 2008; 180: 554–8.
24. Cohen JK, Miller RJ, Ahmed S et al. Ten-year biochemical disease control for patients with prostate cancer treated with cryosurgery as primary therapy. *Urology* 2008; 71: 515–8.
25. Bahn DK, Lee F, Badalament R et al. Targeted cryoablation of the prostate: 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (2A): 3–11.

---

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Говоров Александр Викторович** – канд. мед. наук, доц. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexgovorov@newmail.ru

**Васильев Александр Олегович** – канд. мед. наук, ассистент каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: alexvasilyev@me.com

**Пушкарь Дмитрий Юрьевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова. E-mail: pushkardm@mail.ru