

Методы фокальной терапии локализованного рака предстательной железы: лазерная термокоагуляция рака простаты

А.М.Дымов, П.В.Глыбочко, Ю.Г.Аляев, А.З.Винаров, Л.М.Рапопорт,
Н.И.Сорокин, Д.В.Еникеев, Д.В.Чиненов, В.Ю.Лекарев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

Фокальная терапия является новым методом лечения локализованного рака предстательной железы, в ходе которого происходит разрушение определенного участка простаты, содержащего клинически значимую опухоль. Несмотря на отсутствие исследований, описывающих долгосрочные результаты данного метода лечения, фокальная терапия имеет предпосылки к значительному снижению вероятности развития побочных эффектов, связанных с традиционным лечением. Фокальная лазерная термокоагуляция является развивающейся методикой и имеет ряд преимуществ, наиболее важным из которых является возможность проведения процедуры под контролем магнитно-резонансной томографии в режиме реального времени. В данном обзоре литературы представлены принципы лазерной термокоагуляции, данные уже опубликованных клинических исследований, а также критерии отбора кандидатов для проведения фокальной лазерной термокоагуляции рака простаты и обсуждения будущих направлений развития метода.

Ключевые слова: лазерная термокоагуляция, рак простаты, фокальная терапия, прицельная терапия

Для цитирования: Дымов А.М., Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Винаров А.З., Рапопорт Л.М., Сорокин Н.И., Еникеев Д.В., Чиненов Д.В., Лекарев В.Ю. Методы фокальной терапии локализованного рака предстательной железы: лазерная термокоагуляция рака простаты. Вопросы урологии и андрологии. 2017; 5(4): 19–29. DOI: 10.20953/2307-6631-2017-4-19-29

Methods of focal therapy for localised prostate cancer: laser ablation of prostate cancer

A.M.Dymov, P.V.Glybochko, Yu.G.Alyayev, A.Z.Vinarov, L.M.Rapoport,
N.I.Sorokin, D.V.Enikeev, D.V.Chinenov, V.Yu.Lekarev

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federaton

Focal therapy is a novel method of treatment of localised prostate cancer, in the course of which a certain part of the prostate containing clinically significant tumour is destroyed. Despite the absence of research works describing long-term outcomes of this method, focal therapy has prerequisites for a considerable reduction of the possibility to develop side effects, associated with conventional treatment. Focal laser ablation is a developing method and has a number of benefits, the most important of which is the opportunity to perform the procedure under the control of real-time magnetic resonance imaging. The review of literature presents principles of laser ablation, data of the already published clinical studies, and also the criteria of selecting candidates for focal laser ablation of prostate cancer and discussion of future directions of the development of this method.

Key words: laser ablation, prostate cancer, focal therapy, targeted therapy

For citation: Dymov A.M., Glybochko P.V., Alyayev Yu.G., Vinarov A.Z., Rapoport L.M., Sorokin N.I., Enikeev D.V., Chinenov D.V., Lekarev V.Yu. Methods of focal therapy for localised prostate cancer: laser ablation of prostate cancer. *Vopr. urol. androl. (Urology and Andrology)*. 2017; 5(4): 19–29. (In Russian). DOI: 10.20953/2307-6631-2017-4-19-29

Рак простаты является наиболее частой солидной злокачественной опухолью и второй по частоте причиной онкологической смертности у мужчин, живущих в развитых

странах. В 2012 г. заболеваемость раком простаты в мире оценивалась в 1,1 млн случаев, что составило 15% от всех диагностированных онкологических заболеваний [1]. Ряд

Для корреспонденции:

Дымов Алим Мухамедович, кандидат медицинских наук, врач-уролог онкологического урологического отделения клиники урологии Первого Московского государственного медицинского Университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 1
Телефон: (499) 248-7100, (926) 412-8216
E-mail: alimdv@mail.ru

Статья поступила 03.11.2017 г., принята к печати 14.12.2017 г.

For correspondence:

Alim M. Dymov, MD, PhD, urologist, Oncourological Department of Urology Clinic I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
Phone: (499) 248-7100, (926) 412-8216
E-mail: alimdv@mail.ru

The article was received 03.11.2017, accepted for publication 14.12.2017

исследований показал, что распространенность данного заболевания возрастает с увеличением возраста и для мужчин старше 79 лет достигает 71% [2]. В России данное заболевание регистрируется у 18,3% мужчин старше 60 лет, таким образом, занимая 1-е место по распространенности среди всех злокачественных новообразований в данной возрастной группе [3]. Широкое распространение скрининга уровня простат-специфического антигена (ПСА) и уменьшение пороговых значений ПСА для проведения биопсии простаты способствовали снижению числа мужчин, у которых заболевание впервые диагностировалось на поздней стадии, а также снижению раковоспецифической смертности в целом. Благодаря широкому внедрению PSA-скрининга удалось достичь высоких показателей диагностирования опухолей низкого онкологического риска, что способствовало увеличению числа мужчин, которым выполнялась радикальная простатэктомия (РПЭ) или лучевая терапия (ЛТ) по поводу рака простаты низкого риска прогрессии [4]. Проведение РПЭ и ЛТ у пациентов с опухолью низкой степени риска на ранней стадии сопровождалось рядом осложнений, которые превосходили терапевтическую пользу данных методов [5, 6]. Альтернативным вариантом ведения пациентов с опухолями низкого риска является активное наблюдение (АН), но оно может потенциально снижать выживаемость на длительных сроках наблюдения [7]. В связи с невозможностью проведения достоверной стратификации пациентов в группы риска на момент первичной диагностики заболевания от 14 до 41% пациентам, находящимся под АН, впоследствии необходимо было проведение РПЭ или ЛТ в результате повышения степени градации опухоли или клинической стадии [8].

Фокальная терапия рака предстательной железы (РПЖ) представляет собой потенциальный сдвиг в клинической практике за счет внедрения новых, щадящих по отношению к окружающим тканям, методов лечения локализованного рака простаты [9]. Она занимает промежуточное положение между АН и более агрессивными методами лечения [10].

За последнее десятилетие энтузиазм в отношении фокальной терапии РПЖ способствовал развитию ряда энергетических источников [11]. Суть данной терапии заключается в использовании разных видов энергии для воздействия на заранее predeterminedную (таргетную) зону простаты, в которой находится клинически значимая злокачественная опухоль [12]. В рамках фокальной терапии были исследованы различные потенциальные источники энергии, в которые входят: криоабляция [13], HIFU-терапия (High intensity focused ultrasound) [14], фотодинамическая терапия [15], лазерная термокоагуляция [16], в последнее время также изучаются возможности электровапоризации [12].

Общим качеством, характерным для всех перечисленных методов, является значительное снижение риска возникновения интра- и послеоперационных осложнений, однако стоит отметить, что среди них лазерная термокоагуляция отличается рядом преимуществ: процедура проводится под МРТ-контролем в режиме реального времени, способствует образованию в опухолевой ткани гомогенной области некроза, имеет относительно низкую стоимость и широкую доступность [17]. Фокальное разрушение опухолевой ткани под контролем МРТ позволяет производить интраоперационный мониторинг с использованием МР-термометрии и ви-

зуализацией таргетной зоны в режиме реального времени [18, 19]. В данном обзоре рассматриваются принципы лазерной термокоагуляции, результаты опубликованных клинических исследований, критерии отбора кандидатов для фокальной терапии рака простаты и обсуждение перспектив развития фокальной лазерной термокоагуляции в аспекте лечения локализованного РПЖ.

Принципы фокальной лазерной термокоагуляции

Лазерная термокоагуляция (фототермальная терапия (ФЛТ), лазерная интерстициальная терапия, лазерная интерстициальная фотокоагуляция, лазерная абляция) представляет собой процесс разрушения таргетной зоны простаты с применением сфокусированного пучка электромагнитного излучения, генерируемого лазером [17]. Возникающее быстрое повышение температуры в опухолевой ткани вызывает денатурацию белков, что приводит к разрушению тканей *in vivo*. Ткань простаты хорошо подходит для проведения ФЛТ благодаря ее свойствам: оптическому поглощению, отсутствию чрезмерно развитого сосудистого русла, доступности для пункции и введения лазерного волокна, что позволяет производить хорошо контролируруемую термокоагуляцию [20]. Эффективная фокальная лазерная термокоагуляция для лечения рака простаты требует: 1) точной доставки лазерной энергии в целевую область простаты; 2) достаточного теплового эффекта для надежного разрушения очага воздействия; 3) минимального теплового повреждения окружающих тканей и нервно-сосудистых пучков.

Серек и соавт. изучили погрешность размещения лазерного волокна при проведении ФЛТ и влияние этой погрешности на достижение необходимого объема разрушения ткани. В исследовании использовалась упрощенная модель рака простаты. По результатам проведенной работы авторы пришли к выводу, что целевой очаг, чья длина по крайней мере на 5 мм меньше, чем диаметр участка разрушения ткани, может быть полностью разрушен при использовании максимум 4 лазерных волокон, если погрешность их размещения не будет превышать 3 мм. Однако в данном исследовании не учитывалось местоположение целевого очага относительно остальной части предстательной железы, уретры и прямой кишки, поэтому нельзя применять эти результаты при проведении фототермальной терапии в клинической практике [21].

В проведении ФЛТ большое значение имеет магниторезонансная томография (МРТ), с помощью которой возможно определение локализации подозрительного очага, а также в режиме реального времени обеспечивается интраоперационный контроль благодаря МР-термометрии и осуществляется послеоперационное наблюдение за пациентами, перенесшими ФЛТ [22–27]. На каждом этапе встречаются определенные технические сложности, но продолжающиеся разработки в методиках получения и анализа изображений, моделирования передачи био-тепла и доставки лазерной энергии на сегодняшний день делают ФЛТ при РПЖ технически выполнимой.

Точное разрушение целевой ткани достигается путем введения лазерного волокна в патологический очаг через промежность или прямую кишку [21].

Используя 3D-МРТ-реконструкции в режиме реального времени, Stafford и соавт. продемонстрировали на семи моде-

лях предстательных желез у собак, что лазерные аппликаторы позиционируются в пределах $1,1 \pm 0,7$ мм от целевой зоны [18]. Технически возможно правильно локализовать лазерное волокно в целевые очаги в мягких тканях, а МРТ в режиме реального времени в процессе разрушающего воздействия дает возможность точной оценки степени некроза тканей [28]. Разрушение ткани опосредуется термической конверсией сфокусированной электромагнитной энергией, которая повышает температуру ткани, вызывая коагуляционный некроз [29]. Так как эффект от нагревания ткани зависит как от количества теплоты, так и от глубины проникновения, степень разрушения зависит от длины волны лазерного излучения [30]. Лазер, который изначально применялся для термокоагуляции раковой ткани предстательной железы был инфракрасным Nd:YAG, испускающим излучение длиной волны 1064 нм. Возможности его применения в проведении ФЛТ на ткани предстательной железы изучали отечественные урологи (Д.Г.Кочиев и соавт.), проводя исследование на беспородных собаках весом до 20 кг [31]. Воздействие осуществлялось контактно, дистальным торцом кварцевого волоконно-оптического катетера с диаметром сердцевинки 600 мк при мощности 20 Вт и длительности 10 с. Макро- и микроскопическому анализу ткани подвергались непосредственно после воздействия, на 3-и, 7-е и 14-е сутки после произведенного вмешательства. В 2012 г. О.В.Теодорович и соавт. повторили данный эксперимент с последующим применением Nd:YAG-лазера при ФЛТ у 30 больных РПЖ [32]. В результате этих исследований был выявлен ряд положительных характеристик применения инфракрасного лазера: 1) относительно небольшая величина транзиторной зоны, что позволяет надеяться на хорошую «управляемость» направления развития патологического процесса при использовании лазерного излучения в качестве «скальпеля»; 2) относительно небольшая величина зоны демаркационного воспаления, что свидетельствует о низкой активации процесса формирования соединительно-тканного рубца; 3) ровный контур зоны повреждения в апикальной части [33]. Однако, несмотря на то, что неодимовый лазер часто использовался для фокальной лазерной термокоагуляции, маленькие 1064 нм диодные лазеры набирают популярность благодаря их портативности, мощности и экономической эффективности [34]. Magqa подтвердил данный факт в своем исследовании, в котором была произведена подкожная инъекция опухолевых клеток 10 крысам, а затем выполнена ФЛТ с помощью диодного лазера (5 Вт, 980 нм). После проведенной процедуры были сделаны МРТ-снимки и гистологическое исследование, которые продемонстрировали отсутствие опухоли в зоне термокоагуляции [35].

VanNimwegen и соавт. описали гистологические изменения, происходящие в образцах ткани простаты собак *ex vivo*, в виде функции времени облучения, интенсивности и последующего изменения температуры. Согласно этим данным, температуры, превышающие физиологические (более 42°C), приводят к разрушению ткани при более длительном времени нагревания. Пространственно-временной мониторинг температуры ткани во время приложения лазерной энергии подтвердил линейное увеличение температуры при увеличении продолжительности времени воздействия и интенсивности излучения так же, как и экспоненциальное снижение температуры ткани в зависимости от глубины. Эти взаимо-

отношения между энергией лазера, температурой ткани и степенью ее «выживания» являются крайне важными в дозиметрическом планировании термокоагуляции ткани [29].

Минимальное термическое повреждение окружающих тканей и нервно-сосудистых структур достигается при помощи мониторинга в режиме реального времени в процессе разрушения ткани. Это может быть достигнуто путем МР-термометрии с исследованием сдвигов частоты протонного резонанса (ЧПР), фиксирующихся в GRE-изображениях, для оценки относительного изменения температуры [36]. Peters и соавт. показали, что результаты МР-термометрии с учетом сдвига ЧПР коррелируют с результатами измерения температуры в гистологически доказанных очагах некроза на моделях предстательных желез собак *in vivo* [28].

Кроме того, Stafford и соавт. продемонстрировали очень сильную корреляцию ($r^2 = 5,94$) между реальным повреждением ткани, визуализирующимся при МР-термометрии, и интегралом повреждения Arrhenius [18]. МР-термометрия в реальном времени представляется важным инструментом для оптимизации разрушения целевых очагов с минимальным термическим повреждением окружающей ткани и важных анатомо-физиологических структур.

Концепция фокальной лазерной термокоагуляции основывается на предположении, что клинически значимый очаг рака простаты можно визуализировать и локализовать до предполагаемого вмешательства.

К настоящему моменту все опубликованные исследования по ФЛТ рака простаты представляют собой небольшие по объему, не рандомизированные исследования, описывающие только краткосрочные онкологические результаты применения метода (табл. 1, 2).

В 1993 г. Amin и соавт. описали первый опыт лазерной термокоагуляции рака простаты. Для достижения локального контроля после неудачи дистанционной лучевой терапии понадобились две попытки фокальной лазерной термокоагуляции. Область, подвергнутая лазерной термокоагуляции на послеоперационном КТ-исследовании, была бессосудистой и не накапливала контрастный препарат, биопсия из данной области показала наличие только некротических масс. Во время вмешательства не наблюдалось клинически значимых осложнений [37].

Atri с коллегами показали первый опыт применения лазерной термокоагуляции под контролем ультразвука с контрастным усилением (УКУ) с одновременным термометрическим мониторингом. Очаг, подвергшийся коагуляции, измерили с помощью интраоперационного УКУ, он соответствовал очагу, выявленному на МРТ с применением гадолиниевого контрастного вещества через 7 дней после вмешательства. Это позволило предположить, что интраоперационный УКУ позволяет количественно оценить эффект лечения [38].

Lindner и соавт. представили результаты первого исследования I фазы (NCT00448695), в котором оценивались выполнимость и безопасность ФЛТ с использованием наведения УКУ. Критерии включения в протокол были следующими: рак простаты низкого риска (T1c или T2a, PSA менее 10 нг/мл; индекс Глисона ≤ 6 ; обнаружение опухолевых клеток только в 1 из 12 столбиков с $\leq 30\%$ -ным объемом поражения после биопсии под контролем ТРУЗИ); совпадение канцер-положительного столбика ткани по карте биопсии с патологическим

очагом на мпМРТ. Фокальная термокоагуляция рака предстательной железы выполнялась под наркозом в литотомическом положении. Трехмерную УЗ-картину высокого разрешения, на которую проецировался планируемый объем разрушения, определяющийся при мпМРТ, получали с применением автоматической компьютерной системы. Лазерные волокна вводили в predeterminedенную зону термокоагуляции, используя модифицированную решетку для брахитерапии и специальное программное обеспечение для планирования лечения. Фототермальная энергия доставлялась к ткани с помощью лазера Indigo® Optima (EthiconEndo-Surgery,

Cincinnati, OH). Интрапростатическая температура во время вмешательства в зоне лечения вплоть до ее краев превышала 55°C, что контролировалось флюорооптической термометрией. Дополнительные термометрические зонды для замера температуры размещались около важных структур, чтобы не допустить повышения температуры в этих зонах более 42°C. Фототермический эффект мониторировали при помощи УКУ. После ФЛТ, проведенной 12 мужчинам, 2 пациента предъявили жалобы на дискомфорт в промежности, у 2 имела место незначительная гематурия, у 2 – гемоспермия, и 1 жаловался на слабость. Средний объем зоны, под-

Таблица 1. Параметры методики операционных пособий, применявшейся в исследованиях

Исследование	Вид анестезии	Метод интраоперационной визуализации в реальном времени	Длина волны (лазерного источника)	Число волокон	Энергия (Дж), мощность (Вт), время (с)	Объем опухоли (см³)	Расположение опухолевого очага	Мониторинг термического повреждения	Видимый объем термического некроза
Amin Z и соавт. [32]	Седация и местная анестезия	ТРУЗИ	805 нм (диодный Diomed)	3	3000 Дж, 2 Вт, 500 с	Не указано	Периферическая зона	Нет	Неизвестно
Atri M и соавт. [33]	Наркоз	ТРУЗИ с контрастированием	830 нм (диодный Indigo)	2	2880 Дж, 2–15 Вт (температурный контроль на 100° С), 720 с	0,25	Заднесрединная область	Да	176
Lindner U и соавт. [34]	Наркоз	ТРУЗИ с контрастированием	Не указано	1 или 2	Не указано	В среднем 0,25 (диапазон 0,1–0,99)	Не указано	Да	300–4000
Raz O и соавт. [35]	Наркоз	MP-наведение и ТРУЗИ с контрастированием	980 нм (диодный лазер Visualase)	≥2	Не указано	Не указано	Медиальная зона средней области, периферическая зона	Да	Неизвестно
Lindner U и соавт. [14]	Наркоз	ТРУЗИ с контрастированием	Не указано	2 или 3	3260–5900 Дж	Не сообщается	Не указано	Да	2500–4500
Woodrum и соавт. [41]	Наркоз	MP-наведение	Не указано	2 или 3	Не указано	2,56	Справа от уретрального анатомоза у основания мочевого пузыря перед прямой кишкой	Да	Неизвестно
Lindner G и соавт. [36]	Наркоз	Роботическое MP-наведение	Не указано	Неизвестно	Не указано	0,79; 0,24	В обоих наблюдениях очаги неправильной формы, под косым углом	Да	8700–9300
Теодорович О.В. и соавт. [27]	Не сообщается	ТРУЗИ	1064нм (Nd:YAGлазер)	1	31 Вт, 100 Гц, 30 сек.	4–6	Все в периферической зоне	Да	Неизвестно
Oto A и соавт. [11]	Седация и местная анестезия	MP-наведение	980 нм (диодный лазер Visualase)	1	2967 Дж, 11,5 Вт, 258 с	Макс. диаметр 7 мм (диапазон 4–12)	Все в периферической зоне	Да	Неизвестно
Ted Lee и соавт. [37]	Седация и местная анестезия	MP-наведение	980 нм (диодный лазер Visualase)	1	8Вт; 240с.	Макс. диаметр 15 мм	Все в периферической зоне	Да	Неизвестно
H.Lepor и соавт. [38]	Седация и местная анестезия	MP-наведение	980 нм (диодный лазер Visualase)	1	Не сообщается	Не сообщается	Все в периферической зоне	Да	Неизвестно
Sh.Natarajan и соавт. [39]	Седация и местная анестезия	MP-наведение	980 нм (диодный лазер Visualase)	1	12 Вт, 240с	3	Все в периферической зоне	Да	Неизвестно
Natarajan S и соавт. [46]	Седация и местная анестезия	MP-наведение	980 нм (диодный лазер Biotex)	Неизвестно	13,75 Вт	Не указано	6-центральная зона, 4-периферическая	Да	Неизвестно
Eggener SE и соавт. [47]	Седация и местная анестезия	MP-наведение	Не указано	неизвестно	6-15 Вт, 320 сек	Максимальный диаметр 15 мм	Не указано	Да	Неизвестно

Таблица 2. Клинические исходы фокальной лазерной термокоагуляции по данным исследований										
Исследование	Число пациентов, абс.	Возраст, лет	Дооперационный уровень ПСА (нг/мл)	Сумма баллов по Глисону при биопсии	Ухудшение потенции	Ухудшение континенции	Среднее значение ПСА после операции (нг/мл)	Послеоперационное наблюдение	Побочные эффекты	Результаты или выводы
Amin Z и соавт. [32]	1	65	53	Неизвестно	Нет	Нет	40	КТ и биопсия	Незначительная дизурия, разрешившаяся несколько дней спустя	Обнаружение раковых клеток при биопсии через 3 мес; после 2-й сессии подтверждено наличие некроза
Atri M и соавт. [33]	1	Неизвестно	Неизвестно	6	Нет	Нет	Не сообщается	MPT с усилением гадолиниевым контрастом	Нет	Коагулированный очаг при УЗИ с контрастированием хорошо совпадает с очагом, визуализируемым при MPT на 7-й день
Lindner U и соавт. [15]	12	51–62, в среднем 56,5	5,7 ± 1,1	6	Нет (IIEF-5)	Нет (IPSS)	Не сообщается	MPT и биопсия простаты	Дискомфорт в промежности (3) Легкая гематурия (2) Гемоспермия (2) Слабость (1)	По данным мультиточечной биопсии простаты через 6 мес у 67% пациентов не было опухоли в зоне абляции, а у 50% – в простате в целом
Raz O и соавт. [35]	2	72; 74	4,79; 2,74	6; 6	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	MPT	Нет	MP сканы через 2 нед после лечения показали отсутствие осложнений и интактность стенки прямой кишки и сосудисто-нервных пучков
Lindner U и соавт. [34]	4	64; 73; 68; 61	2,9; 14,8; 4,9; 3,5	6; 7; 7; 6	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	MPT	Не сообщается	Сильная корреляция между результатами MPT и окрашенными гистологическими срезами
Woodrum и соавт. [41]	1	59	2	7	Нет	Нет	0,42	MPT	Нет	Динамическая MPT с контрастным усилением после вмешательства показала отсутствие контрастирования патологического очага
Lindner G и соавт. [36]	2	50; 65	5,84; 10,65	Неизвестно	Нет (IIEF-5)	Нет (IPSS)	Не сообщается	MPT	Не описано	Зона абляции при MPT охватывала зону опухоли
Теодорович О.В. и соавт. [27]	30	Не сообщается	4,7-36,9	Не сообщается	Не сообщается	Не сообщается	0,3–20,3	биопсия	Умеренное учащение мочеиспускания, самостоятельно регрессировали на 5–6 сутки	Nd:YAG лазер с заданными параметрами позволяет моделировать проведение операции под ТРУЗИ-контролем с целью разрушения опухоли.
Oto A и соавт. [11]	9	52–77; в среднем 61	В среднем 5,5 ± 2,6	У восьми пациентов 6, у одного пациента 7	Нет (SHIM)	Нет (IPSS)	5,7 ± 4,4 (1 мес) 4,7 ± 3,6 (3 мес) 5,5 ± 4,0 (6 мес) Без достоверных изменений	MPT и биопсия	Ссадина на промежности (1) Преходящая парестезия ¼ головки полового члена (1, разрешилась самостоятельно)	На сроке 6 месяцев, биопсия зоны абляции под МР-наведением показало наличие доброкачественных изменений у 7 пациентов (78%) и рак градации 6 баллов по Глисон у двоих (22%)
TedLee и соавт. [37]	23	Неизвестно	5,4	7	Нет (SHIM)	Нет (IPSS)	3,69 (6 мес.)	MPT и биопсия	Нарушение мочеиспускания в первые дни после ФЛА (разрешилась самостоятельно); Ссадина промежности (1)	На сроке 6 месяцев, биопсия зоны абляции под МР-наведением (13 пациентов) показало отсутствие злокачественных новообразований у 12; у одного-опухолевое образование, которое подвергли реабляции

Таблица 2. Окончание

Исследование	Число пациентов, абс.	Возраст, лет	Дооперационный уровень ПСА (нг/мл)	Сумма баллов по Глиссону при биопсии	Ухудшение потенции	Ухудшение континенции	Среднее значение ПСА после операции (нг/мл)	Послеоперационное наблюдение	Побочные эффекты	Результаты или выводы
H.Lepor и соавт. [38]	25	66 (49–84)	5,3 (2–9,4)	≤6 у 11 пациентов; 7 у 14 пациентов	Нет (SHIM)	Нет (IPSS)	2,9 (3 мес)	MPT и биопсия	Нарушение мочеиспускания в первые дни после ФЛА(разрешилась самостоятельно); Ссадина на промежности (1)	На сроке 6 месяцев, биопсия зоны абляции под МР-наведением показало отсутствие злокачественных новообразований у 24 пациентов, и у одного – рак (7 по Глиссону)
Sh.Natarajan и соавт. [39]	8	58–72	7,45 (6–20,3)	6 у одного пациента; 7 у 7 пациентов	Нет (SHIM)	Нет (IPSS)	3,3 (1 мес)	MPT и биопсия	Нарушение мочеиспускания в первые дни после ФЛА (разрешилась самостоятельно); Ссадина на промежности (1)	В 5 случаях из 8 никаких признаков рака в зоне лечения; у 3 пациентов в пределах области воздействия рак (7; 7 и 6 по Глиссону); у 6 пациентов в смежной области рак; у одного – рак в отдаленной зоне (7 по Глиссону)
Natarajan S и соавт. [46]	10	65	7,35	7	Нет (IIEF-5)	Нет (IPSS)	2,55 (6 мес)	MPT и биопсия	Легкая гематурия (10) прошла самостоятельно	Через 6 месяцев у 4 пациентов было выявлено наличие клинически значимого рака среднего уровня риска как в зоне абляции, так и в пограничной зоне. У 3 мужчин были диагностированы микрофокальные опухоли с оценкой 3+3 по шкале Глиссона, и у трех пациентов после проведенного лечения рак не был выявлен.
Eggner SE и соавт. [47]	27	62	4,4	6 у 23 пациентов, 7 у 4 пациентов	Нет (SHIM)	Нет (IPSS)	3,4	MPT и биопсия	Гематурия у 4 пациентов, кровоизлияние в перинеальной области у 3 пациентов, острая задержка мочеиспускания у 2 пациентов	Через 12 месяцев по результатам биопсии рак предстательной железы был обнаружен у 11 пациентов (41%), при этом частота рецидива в зоне абляции составляла 11%, а вне зоны – 30% всех выявленных случаев.

вергаемой разрушению по данным послеоперационной МРТ, составил 2,2 см³. Повторные 10-точечные биопсии под контролем ТРУЗИ с дополнительными двумя вколами в область термокоагуляции производили через 3 и 6 месяцев. По данным мультиточечных биопсий простаты через 6 месяцев у 67% в зоне лечения не было опухолевого роста, а у 50% его не наблюдалось во всех биоптатах. У двух пациентов появилась опухоль на стороне, противоположной области фокального воздействия. У двоих из 4 пациентов с резидуальной опухолью в целевой зоне наблюдался минимальный опухолевый рост, в то время как у двух других имелось поражение опухолью градации 6 баллов по Глиссону, объемом менее 50%. По данным валидизированных опросников после лечения не отмечалось отрицательных изменений в аспекте мочеиспускания и сексуальной функции [39].

Та же группа исследователей показала, что при ФЛТ происходит сплошная деструкция с полным уничтожением всех

жизнеспособных клеток в подвергаемой лечению зоне. Это было подтверждено данными гистологического исследования цельноорганных срезов у 4 пациентов, которым после фокальной лазерной термокоагуляции выполнялась РПЭ. Проведение МРТ после лазерной термокоагуляции является эффективным методом оценки объема разрушенной ткани, так как полученные результаты хорошо соотносятся с результатами гистологического исследования (диапазон, 0,96–1,29; $r = 5,89$) [19].

В 2010 г. Raz и соавт. описали свой первый опыт ФЛТ под контролем МРТ в режиме реального времени. Преимущества МРТ-контроля многочисленны: улучшение визуализации целевой зоны, наведение лазерного волокна и мониторинг в режиме реального времени; контроль зоны термокоагуляции окружающей ткани; немедленное подтверждение объема ткани, подвергнутой разрушению. В данном случае МРТ с контрастным усилением непосредственно после лазерной

термокоагуляции подтверждала отсутствие кровотока в таргетной зоне [40].

Первое наблюдение робот-ассистированной фокальной лазерной термокоагуляции под МР-наведением было описано Lindner и соавт. в 2011. Роботизированный интродьюсер лазерного волокна давал возможность, как точного чреспростежностного размещения, так и косых поворотов используемых волокон, что позволило уменьшить время и увеличить точность нацеливания на очаг рака. Усиленные гадолиниевым контрастом МР-сканы после лечения показали зону разрушения, охватывающую опухоль в двух наблюдениях [41]. Oto и соавт. опубликовали результаты исследования I фазы (NCT01192438), в котором изучались техническая выполнимость и безопасность фокальной лазерной термокоагуляции под МР-контролем. Критерии отбора включали наличие рака простаты низкого риска (клиническая стадия T1c-T2a, уровень PSA <10 нг/мл, сумма Глисона ≤ 7); не более 3 канцер-положительных образцов при выполнении стандартной 12-точечной биопсии; отсутствие образца с объемом опухолевого поражения более 50%; подозрительный очаг, визуализируемый на МРТ, соответствующий обнаруженному раку по данным биопсии. Для проведения процедуры пациентам производилась седация без выключения сознания, после чего их укладывали в положение на спине в капсулу 1,5-теслового магнитного томографа. Все МР-изображения получали при помощи совместного использования сердечной матрицы и эндоректальных катушек. На промежность устанавливалась модифицированная решетка для брахитерапии и заполненная раствором хлорида натрия капсулы-ориентеры. Катетер с открытым концом калибра 14 Ch длиной 14 см с МР-совместимым титановым обтуратором устанавливали в целевой очаг через промежность. После подтверждения положения обтуратора по данным T2-взвешенного сканирования оптическое волокно с рассеивающим кончиком и диодным лазером с длиной волны 980-нм, окруженное 1,65-мм охлаждающим катетером (производство компании Visualase, Inc. (Houston, TX)), подсоединялось к циркуляционному контуру стерильного раствора хлорида натрия комнатной температуры и вводилось в целевой очаг. Температура контролировалась температурозависимым сдвигом ЧПР по данным фазовочувствительных изображений, получаемых каждые 5 секунд. Полная длительность процедуры варьировала от 2,5 до 4 часов, а средняя продолжительность лазерной термокоагуляции была равна 4,3 минутам (диапазон 1,5–7,5 мин). Через шесть месяцев область лазерной термокоагуляции подвергалась пункционной биопсии. У семи пациентов (78%) была выявлена доброкачественная гиперплазия простаты, у двух пациентов (22%) был определен рак простаты (2,5 мм и 1 мм соответственно) градации 6 по Глисон. При ретроспективном пересмотре картины ФЛТ было обнаружено, что область патологического очага была не полностью перекрыта зоной термокоагуляции у двух пациентов с резидуальным раком по данным послеоперационной биопсии. Опросники качества жизни заполнялись участниками на заранее запланированных сроках до лазерной термокоагуляции. Через 6 месяцев после вмешательства не наблюдалось значительных изменений по сравнению с исходными показателями IPSS и индексом половой функции [16]. Данное исследование под-

тверждали как T.Lee и соавт. [42], так и H.Lerog и соавт. [43], используя те же критерии подбора пациентов, методику проведения процедуры ФЛТ и методы исследования. В исследовании T.Lee ФЛТ была проведена у 23 мужчин; спустя год только 13 из них были подвергнуты биопсии. При этом у 12 (92,3%) не наблюдалось рака в области абляции, у 1 был выявлен опухолевый очаг в целевой зоне градации 7 по Глисон, обнаруженный впервые на мМРТ через 3 мес после вмешательства; данный пациент был подвергнут повторной лазерной термокоагуляции. Индекс половой функции и показатели IPSS, исследованные за 2 нед до ФЛТ и спустя 6 мес, не претерпели значительных изменений [42]. В исследовании Lerog принимали участие 25 пациентов; спустя год после вмешательства по результатам биопсии зоны лазерной термокоагуляции под МРТ-наведением не был выявлен рак у 24 пациентов (96%), и только у одного пациента (4%) определен рак простаты градации 7 по Глисон; уровень ПСА снизился примерно на 40% (с 5,9 до 2,9 нг/мл) [43]. В 2015 г. S.Natarajan и соавт. опубликовали результаты исследования с применением МРТ-совместимых флюорооптических температурных датчиков [44]. Целью исследования являлись достижение безопасности и получение данных об осуществимости метода, а также исследование возможности упрощения ФЛТ путем замены МР-термометрии для осуществления ее в условиях клиники под контролем совмещения МРТ/УЗИ. Критерии отбора включали наличие рака простаты низкого риска (клиническая стадия $\leq T2b$, сумма Глисона ≤ 7); отсутствие образования с объемом опухолевого поражения более 50%; подозрительный очаг, визуализируемый на МРТ, соответствующий обнаруженному раку по данным биопсии. Для проведения процедуры пациентам производилась седация без выключения сознания. Непосредственно перед ФЛТ трансперитонеально под контролем УЗИ вводилось в ткань простаты 2–3 совместимых с МРТ флюорооптических температурных датчиков с помощью брахитерапевтических аппликаторов. Независимые от МРТ температурные датчики предназначены для оценки изменений температуры внутри простаты. Каждому пациенту был установлен минимум 1 датчик в периферическую часть простаты, возле стенки прямой кишки. Техника выполнения ФЛТ была идентичной технике в исследовании Oto [16]. Во время проведения процедуры температура в простате измерялась непрерывно. Полная длительность процедуры варьировала от 2,5 до 4 ч. Информация с флюорооптических температурных датчиков была получена только в 6 из 8 случаев с учетом технической погрешности. У этих 6 мужчин средние значения температуры были ниже 40°C во всех интрапростатических локализациях вне зоны лечения. Среднее значение PSA в предоперационном периоде составляло 7,45 нг/мл, через 1 месяц после проведения лазерной абляции отмечалось значительное снижение данного показателя до 3,3 нг/мл данная тенденция сохранялась и через 6 мес ($p = 0,03$). У 5 мужчин из 8 ПСА (62,5%) за 6 мес снизилось почти вдвое по сравнению с уровнем, определенным при первичном скрининге. Данные IPSS и SHIM были собраны до проведения лазерной абляции и через 1 нед, 1, 3 и 6 мес после нее. Среднее значение IPSS в предоперационном периоде составляло 4 балла и снизилось до 3,5 баллов через 6 мес. Среднее значение SHIM в предоперацион-

ном периоде составляло 19,5 баллов, а через 6 мес составило 20 баллов. Ни один пациент не сообщил о возникших у него прецедентах недержания мочи, эректильной дисфункции или изменений эякуляции. По результатам фьюжн-биопсии, проведенной через 6 мес после операции, у 5 пациентов (62,5%) не было обнаружено рака в зонах проведения абляции. У трех пациентов рак простаты был обнаружен в пределах области воздействия (7,5 мм GS3+4, 2,5 мм GS3+4, 1 мм GS6), у 6 пациентов вне зоны лечения, но смежно с ней, найдена стабильная опухоль (1,4 мм GS4 + 4, 5,5 мм GS3+4, 7,5 мм GS3+4, 2,5 мм GS6, 0,5 мм GS6, 8 мм GS6), у одного пациента при системной биопсии была выявлена опухоль, расположенная отдаленно от зоны действия (7 по Глисон).

В исследовании S.Natarajan и соавт., опубликованном в 2017 г., принимало участие 11 пациентов с промежуточным уровнем риска рака простаты [46]. Критерии включения в исследование были следующие: клиническая стадия рака $\leq T2b$, объем простаты $<100 \text{ см}^3$, уровень PSA $>10 \text{ нг/мл}$, оценка по шкале Глисона GS 3+4 или GS 3+3 с максимальным размером опухолевого участка $\geq 4 \text{ мм}$. Из 11 пациентов только 10 была выполнена лазерная абляция рака простаты. У одного пациента процедура была отменена ввиду наличия ТУР-дефекта и маленького объема простаты, что не позволяло закрепить лазерное волокно в ее ткани. Данные IPSS и IIEF-5 были собраны до проведения лазерной абляции и через 1 неделю, 1, 3 и 6 месяцев после нее. Среднее значение IPSS в предоперационном периоде составляло 7,5 баллов и снизилось до 5,5 баллов через 6 месяцев. Исходное среднее значение IIEF-5 составляло 15,5 баллов и снизилось до 14,5 баллов через 6 мес. Среднее значение PSA снизилось с 7,35 нг/мл до 2,55 нг/мл через 6 мес. По данным МРТ, через 6 месяцев после проведения лазерной абляции не кровоснабжаемая зона была значительно меньше, чем в раннем послеоперационном периоде. Средний объем простаты существенно не изменился через 6 месяцев (33 см^3 против 32 см^3 в послеоперационном периоде). По результатам биопсии через 6 мес, у 4 пациентов было выявлено наличие клинически значимого рака среднего уровня риска как в зоне абляции, так и в пограничной зоне. У 3 мужчин были диагностированы микрофокальные опухоли с оценкой 3+3 по шкале Глисона, и у трех пациентов после проведенного лечения рак не был выявлен.

Несмотря на то, что имеющиеся на данный момент статьи описывают краткосрочные результаты проведения лазерной абляции локализованного рака простаты, стоит отметить, что за время наблюдения не было выявлено метастатического поражения органов и тканей, а общая и канцер-специфическая выживаемость составляла 100% [16, 19, 39, 40, 43, 44, 47].

S.E.Eggeper с соавт. опубликовали результаты II фазы исследования (NCT01192438), в котором изучалась онкологическая эффективность фокальной лазерной термокоагуляции [47]. Критериями включения пациентов в исследование были следующие: рак простаты низкой степени риска (клиническая стадия T1c-T2a, уровень PSA $<15 \text{ нг/мл}$, сумма Глисона ≤ 7); объем опухолевого поражения $\leq 25\%$ в образцах стандартной 12-точечной биопсии; наличие 1 или 2 подозрительных очагов, визуализируемых с помощью МРТ и соот-

ветствующим обнаруженному раку по данным биопсии. Через три месяца всем пациентам была проведена фьюжн-биопсия участков, подвергнутых фокальной лазерной термокоагуляции. Через 12 мес пациентам была также проведена МРТ и стандартная биопсия простаты. Данные IPSS и SHIM были собраны до проведения лазерной абляции и через 1, 3 и 12 мес после нее. Целевой задачей было достижение полного отсутствия опухолевого процесса по данным биопсии в зонах абляции через три месяца после проведения терапии. Дополнительной задачей было обеспечение безопасности процедуры и сохранение у пациентов сексуальной функции и адекватного мочеиспускания. Всего в исследовании принимало участие 27 человек, средний возраст которых составил 62 года, а средний уровень PSA – 4,4 нг/мл. По результатам биопсии у 23 пациентов (85%) был определен рак в 6 баллов по шкале Глисона, а у 4 мужчин (15%) – 7 баллов. Через 3 мес у 26 пациентов (96%) не было обнаружено признаков рака простаты по результатам фьюжн-биопсии областей, подвергшихся абляции. Через 12 мес отмечалось снижение среднего уровня PSA до 3,4 нг/мл. Значимых изменений в результатах IPSS выявлено не было ($p > 0,05$ для каждого пациента). SHIM снизился через 1 мес ($p = 0,03$), незначительное снижение отмечено через 6 ($p = 0,05$) и 12 мес ($p = 0,38$). Через 12 мес по результатам биопсии рак предстательной железы был обнаружен у 11 пациентов (41%), при этом частота рецидива в зоне абляции составляла 11%, а вне зоны – 30% всех выявленных случаев. Среди 3 пациентов (11%), у которых был диагностирован рак в зоне абляции, у двоих раковая опухоль протяженностью в 1 мм имела оценку в 6 баллов по шкале Глисона, а у одного пациента трехмиллиметровый участок опухоли был оценен в 7 баллов по шкале Глисона (3+4). Среди 8 пациентов (30%) с диагностированным раком простаты все зоны проведенной абляции 7 пациентам был определен раз простаты в 6 баллов по шкале Глисона. В настоящее время другая группа исследователей (David A. Woodrum и соавт.) занимается изучением онкологической эффективности фокальной лазерной термокоагуляции у мужчин с раком простаты в 7 баллов по шкале Глисона, ожидается публикация результатов данного исследования в 2018 году (NCT02600156). Также исследование II фазы проводятся в Университете Чикаго (NCT01792024), Университете Торонто (NCT01094665), и Национальном Институте Рака (NCT01377753) [45].

Тенденция к применению малоинвазивных методов лечения локализованного РПЖ, увеличивающаяся за последние десятилетия, определяет тактику ведения пациентов с раком низкой степени риска. По оценкам Национального Института Рака, фокальная терапия в скором будущем будет составлять 25% среди всех методов лечения рака простаты [48]. Стоит отметить, что на данный момент существует недостаточно данных относительно долгосрочных результатов лазерной абляции локализованного рака простаты, в связи с чем нельзя с полной уверенностью предлагать пациентам фокальную лазерную термокоагуляцию в качестве метода лечения рака простаты с низкой степенью риска. Также стоит отметить, что отсутствует однозначное мнение касательно критериев отбора кандидатов на проведение данного метода лечения. Учитывая гетерогенный характер популяции больных с раком простаты, недостатки радикальных

методов лечения (РПЭ и ЛТ) и активного наблюдения, мы считаем, что данный метод может применяться для лечения определенной когорты пациентов, но они должны быть проинформированы о недостатках вмешательства и о наличии ограниченного количества данных по онкологической эффективности данного метода. Выявление небольших очагов рака в ткани простаты, которые не несут в себе клинически значимый злокачественный потенциал при отсутствии лечения, является одной из главных проблем, которые возникают из-за недостаточной специфичности скрининга по уровню ПСА и традиционной биопсии простаты с забором 12 образцов ткани. Таким пациентам в качестве тактики их ведения следует предлагать активное наблюдение, а не фокальную терапию, а в идеале, цель – не диагностировать такие опухоли. Одной из стратегий борьбы с гипердиагностической опухолью является отказ от традиционных 12-точечных биопсий у пациентов с отсутствием изменений или минимальными изменениями при мпМРТ простаты. По определению, для проведения фокальной лазерной термокоагуляции требуется наличие патологического очага по данным МРТ, который является гистологически верифицированным опухолевым поражением, а также хорошая визуализация целевой зоны, поэтому данный метод исключает возможность лечения пациентов с «микроскопическими» очагами опухоли. Использование мпМРТ до биопсии простаты, программного обеспечения для трехмерного совмещения МРТ/УЗИ и прицельной биопсии всех патологических очагов, визуализируемых на мпМРТ, дает наиболее точные сведения о размере, расположении и потенциальной агрессивности опухоли, таким образом, улучшает возможности оптимизации определения тактики лечения. Данные литературы позволяют предположить, что даже при использовании «самодельной» методики первого поколения, возможно успешно проводить фокальную термокоагуляцию рака простаты во многих случаях. Если первая биопсия после термического лазерного разрушения показывает наличие остаточной опухоли, технически возможно выполнить повторное фокальное воздействие. Отрицательные результаты мпМРТ, отсутствие очагов рака градации 4 по Глисон занимают важное место в прогнозировании благоприятных результатов после проведенной фокальной терапии, что дает определенную уверенность в том, что клинически значимые очаги не были «пропущены». Тем не менее, пациенты, выбирающие в настоящее время фокальную лазерную термокоагуляцию как метод лечения, должны понимать необходимость активного наблюдения, как за зоной воздействия, так и за другими зонами простаты вследствие отсутствия долгосрочных онкологических данных. В дальнейшем еще предстоит разработать оптимальный режим послеоперационного наблюдения после лазерной термокоагуляции; на его определение будут влиять краткосрочные и среднесрочные онкологические исходы. На основе результатов уже проведенных исследований можно говорить о том, что выполнение лазерной термокоагуляции не ухудшает качество жизни пациентов. Поэтому для мужчин с раком простаты низкой или промежуточной степени риска с единственным МРТ-визуализируемым очагом, злокачественный характер которого верифицирован при гистологическом исследовании, выбор данного метода является целесообразным, так как сохраняется половая

функция, но при условии, что пациент готов согласиться с неопределенностью, касающейся результатов онкологического контроля в короткие и длительные сроки. Несмотря на то, что полученные на сегодня предварительные данные дают большую надежду, имеется необходимость в дальнейшем изучении метода фокальной лазерной термокоагуляции рака простаты. Также возможно появление новых лазеров с иной длиной волны, применение которых позволит улучшить процедуру ФЛТ. Так как отбор кандидатов и выполнение данного вмешательства являются сложными процессами, требуется совместная работа радиолога, который имеет достаточные навыки для правильной интерпретации данных мпМРТ, и уролога, который разбирается в клинических характеристиках заболеваний и будет осуществлять лазерную термокоагуляцию. Необходимо строго обязательно получать подробные и статистически достоверные данные послеоперационного наблюдения для того, чтобы в итоге можно было четко обозначить ряд критериев для подбора кандидатов для проведения данного вида лечения, объем лазерной термокоагуляции ткани рака предстательной железы и предоставить протокол послеоперационного обследования на предмет резидуальных и рецидивных опухолей.

Совершенно очевидно, что данное вмешательство имеет технические ограничения, преодолеть которые сложно. Неясно, смогут ли команды урологов и радиологов безопасно и эффективно использовать время и усилия для того, чтобы предлагать пациентам данное вмешательство. Урологи имеют хорошие навыки выполнения ультразвукового исследования простаты, вероятно, что в скором времени будет освоен навык выполнения корегистрационной 3D-МРТ/УЗИ биопсии в качестве усовершенствованного метода риск-ориентированной диагностики рака простаты. Дальнейшая разработка пакетов программного обеспечения сможет дать урологам возможность производить деструкцию патологических МР-очагов с использованием 3D МРТ/УЗИ корегистрации под местной анестезией в небольших хирургических центрах или амбулаторно базированных операционных.

HIFU-терапия, криотерапия, фотодинамическая терапия являются методиками, совместимым с ультразвуком, во время как фокальная лазерная термокоагуляция рака простаты позволяет использовать корегистрационные платформы 3D МРТ/УЗ-наведения в сочетании с ультразвуковым мониторингом состояния ткани во время вмешательства. Благодаря многим преимуществам лазера, как источника разрушающей энергии, вероятно, что фокальная лазерная термокоагуляция будет включена в арсенал урологов, которые используют локальные методы лечения рака простаты.

Литература/References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–386. DOI: 10.1002/ijc.29210
2. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015 Oct 1; 137(7):1749–57. DOI: 10.1002/ijc.29538
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А.Гер-

- цена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, М., 2017. Доступно по: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf / Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, М., 2017. Malignant neoplasms in Russia in 2015. Ed by Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V. Moscow, P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017. Available at: http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2015.pdf (In Russian).
4. Loeb S, Bjurlin MA, Nicholson J, Tammela TL, Penson DF, Carter HB, et al. Overdiagnosis and overtreatment of prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 Jun;65(6):1046-55. DOI: 10.1016/j.eururo.2013.12.062
 5. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med.* 2008 Mar 20;358(12):1250-61. DOI: 10.1056/NEJMoa074311
 6. Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Leach GE, Brook RH. Quality-of-life outcomes in men treated for localized prostate cancer. *JAMA.* 1995;273(2):129-35.
 7. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014;370:932-42.
 8. Cooperberg MR, Carroll PR, Klotz L. Active surveillance for prostate cancer: progress and promise. *J Clin Oncol.* 2011 Sep 20;29(27):3669-76. DOI: 10.1200/JCO.2011.34.9738
 9. Onik G, Narayan P, Vaughan D, Dineen M, Brunelle R. Focal Bnerve-sparing[^] cryosurgery for treatment of primary prostate cancer: a new approach to preserving potency. *Urology.* 2002;60(1):109-14.
 10. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J. The Bmale lumpectomy[^]: focal therapy for prostate cancer using cryoablation results in 48 patients with at least 2-year follow-up. *Urol Oncol.* 2008 Sep-Oct;26(5):500-5. DOI: 10.1016/j.urolonc.2008.03.004
 11. Marien A, Gill I, Ukimura O, Betrouni N, Villers A. Target ablation-image-guided therapy in prostate cancer. *Urol Oncol.* 2014 Aug;32(6):912-23. DOI: 10.1016/j.urolonc.2013.10.014
 12. Lindner U, Lawrentschuk N, Schatloff O, Trachtenberg J, Lindner A. Evolution from active surveillance to focal therapy in the management of prostate cancer. *Future Oncol.* 2011 Jun;7(6):775-87. DOI: 10.2217/fon.11.51
 13. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, Hung AJ, Silverman P, Gross ME, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):55-63. DOI: 10.1016/j.eururo.2012.03.006
 14. Ahmed HU, Moore C, Emberton M. Minimallyinvasive technologies in uro-oncology: the role of cryotherapy, HIFU and photodynamic therapy in whole gland and focal therapy of localised prostate cancer. *Surg Oncol.* 2009 Sep;18(3):219-32. DOI: 10.1016/j.suronc.2009.02.002
 15. Arumainayagam N, Moore CM, Ahmed HU, Emberton M. Photodynamic therapy for focal ablation of the prostate. *World J Urol.* 2010 Oct;28(5):571-6. DOI: 10.1007/s00345-010-0554-2
 16. Oto A, Sethi I, Karczmar G, McNichols R, Ivancevic MK, Stadler WM, et al. MR imaging-guided focal laser ablation for prostate cancer: phase I trial. *Radiology.* 2013 Jun;267(3):932-40. DOI: 10.1148/radiol.13121652
 17. Colin P, Mordon S, Nevoux P, Marqa MF, Ouzzane A, Puech P, et al. Focal laser ablation of prostate cancer: definition, needs, and future. *Adv Urol.* 2012;2012:589160. DOI: 10.1155/2012/589160
 18. Stafford RJ, Shetty A, Elliott AM, Klumpp SA, McNichols RJ, Gowda A, et al. Magnetic resonance guided, focal laser induced interstitial thermal therapy in a canine prostate model. *J Urol.* 2010 Oct;184(4):1514-20. DOI: 10.1016/j.juro.2010.05.091
 19. Lindner U, Lawrentschuk N, Weersink RA, Davidson SR, Raz O, Hlasny E, et al. Focal laser ablation for prostate cancer followed by radical prostatectomy: validation of focal therapy and imaging accuracy. *Eur Urol.* 2010 Jun;57(6):1111-4. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.03.008
 20. Lindner U, Lawrentschuk N, Trachtenberg J. Focal laser ablation for localized prostate cancer. *J Endourol.* 2010 May;24(5):791-7. DOI: 10.1089/end.2009.0440
 21. Cepek J, Lindner U, Ghai S, Louis AS, Davidson SR, Gertner M, et al. Mechatronic system for in-bore MRI-guided insertion of needles to the prostate: An in vivo needle guidance accuracy study. *J Magn Reson Imaging.* 2015 Jul;42(1):48-55. DOI: 10.1002/jmri.24742
 22. Litjens GJ, Huisman HJ, Elliott RM, Shih NN, Feldman MD, Viswanath S, et al. Quantitative identification of magnetic resonance imaging features of prostate cancer response following laser ablation and radical prostatectomy. *J Med Imaging (Bellingham).* 2014 Oct;1(3):035001. DOI: 10.1117/1.JMI.1.3.035001
 23. Viswanath S, Toth R, Rusu M, Sperling D, Lepor H, Futterer J, Madabhushi A. Identifying Quantitative In Vivo Multi-Parametric MRI Features For Treatment Related Changes after Laser Interstitial Thermal Therapy of Prostate Cancer. *Neurocomputing.* 2014 Nov 20;144:13-23/
 24. Viswanath S, Toth R, Rusu M, Sperling D, Lepor H, Futterer J, Madabhushi A. Quantitative Evaluation of Treatment Related Changes on Multi-Parametric MRI after Laser Interstitial Thermal Therapy of Prostate Cancer. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng.* 2013 Mar 15;8671:86711F. DOI: 10.1117/12.2008037
 25. Feng Y, Fuentes D. Model-based planning and real-time predictive control for laser-induced thermal therapy. *Int J Hyperthermia.* 2011;27(8):751-61. DOI: 10.3109/02656736.2011.611962
 26. Woodrum DA, Mynderse LA, Gorny KR, Amrami KK, McNichols RJ, Callstrom MR. 3.0T MR-guided laser ablation of a prostate cancer recurrence in the postsurgical prostate bed. *J Vasc Interv Radiol.* 2011 Jul;22(7):929-34. DOI: 10.1016/j.jvir.2011.02.039
 27. Woodrum DA, Gorny KR, Mynderse LA, Amrami KK, Felmlee JP, Bjarnason H, et al. Feasibility of 3.0T magnetic resonance imaging-guided laser ablation of a cadaveric prostate. *Urology.* 2010 Jun;75(6):1514.e1-6. DOI: 10.1016/j.urology.2010.01.059
 28. Peters RD, Chan E, Trachtenberg J, Jothy S, Kapusta L, Kucharczyk W, et al. Magnetic resonance thermometry for predicting thermal damage: an application of interstitial laser coagulation in an in vivo canine prostate model. *MagnReson Med.* 2000;44(6):873-83.
 29. van Nimwegen SA, L'Eplattenier HF, Rem AI, van der Lugt JJ, Kirpensteijn J. Nd:YAG surgical laser effects in canine prostate tissue: temperature and damage distribution. *Phys Med Biol.* 2009 Jan 7;54(1):29-44. DOI: 10.1088/0031-9155/54/1/003
 30. Colin P, Nevoux P, Marqa M, Auger F, Leroy X, Villers A, et al. Focal laser interstitial thermotherapy (LITT) at 980 nm for prostate cancer: treatment feasibility in Dunning R3327-AT2 rat prostate tumour. *BJU Int.* 2012 Feb;109(3):452-8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10406.x
 31. Кочиев ДГ, Голубева ВА, Иванов АВ, Зонтов СВ, Кожин ОК, Лукин АВ, и др. Интерстициальная лазерная коагуляция как метод лечения локализованных опухолей почки и предстательной железы: результаты экспериментов in vivo. Альманах клинической медицины. 2006;12:150. / Kochiev DG, Golubeva VA, Ivanov AV, Zontov SV, Kozhin OK, Lukin AV, et al. Interstitial'naya lazernaya koagulyatsiya kak metod lecheniya lokalizovannykh opukholei pochki i predstatel'noi zhelezy: rezul'taty eksperimentov in vivo. *Medical Almanac.* 2006;12:150. (In Russian).
 32. Теодорович ОВ, Теплов АА, Андреева ЮЮ, Богославский АВ, Борисенко ГГ, Нарышкин СА, Кочиев ДГ. Внутритканевая лазерная коагуляция предстательной железы. Онкохирургия. 2012;4(1):55-60. / Teodorovich OV, Teplov AA, Andreeva JuJu, Bogoslavskii AY, Borisenko GG, Naryshkin SA, Kochiev DG. Ultrasound-guided interstitial laser coagulation of prostate in patients with prostate cancer. *Oncosurgery.* 2012;4(1):55-60. (In Russian).
 33. Расщупкина ЕВ, Теодорович ОВ, Кочиев ДГ, Андреева ЮЮ, Шатохин МН, Борисенко ГГ, и др. Экспериментальное обоснование использования ND:YAG – лазерной коагуляции ткани предстательной железы. Медицинский

- вестник Башкортостана. 2015;10(3):235-8 / Raschupkina EV, Teodorovitch OV, Kotchiev DG, Andreeva YuYu, Shatokhin MN, Borisenko GG, et al. Experimental substantiation of the use of nd:yag laser coagulation of prostate tissue. *Bashkortostan Medical Journal*. 2015;10(3):235-8. (In Russian).
34. Huang GT, Wang TH, Sheu JC, Daikuzono N, Sung JL, Wu MZ, Chen DS.. Low-power laserthermia for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer*. 1991;27(12):1622-7.
 35. Marqa MF, Colin P, Nevoux P, Mordon SR, Betrouni N. Focal laser ablation of prostate cancer: numerical simulation of temperature and damage distribution. *Biomed Eng Online*. 2011 Jun 2;10:45. DOI: 10.1186/1475-925X-10-45
 36. Rieke V, Vigen KK, Sommer G, Daniel BL, Pauly JM, Butts K. Referenceless PRF shift thermometry. *MagnReson Med*. 2004;51(6):1223-31. DOI: 10.1002/mrm.20090
 37. Amin Z, Wenger Сезенс WR, Bown SG. Technical note: interstitial laser photo-coagulation for the treatment of prostatic cancer. *Br J Radiol*. 1993;66:1044-1047.
 38. Atri M, Gertner MR, Haider MA, Weersink RA, Trachtenberg J. Contrast-enhanced ultrasonography for real-time monitoring of interstitial laser thermal therapy in the focal treatment of prostate cancer. *Can UrolAssoc J*. 2009;3(2):125-30.
 39. Lindner U, Weersink RA, Haider MA, Gertner MR, Davidson SR, Atri M, et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J Urol*. 2009 Oct;182(4):1371-7. DOI: 10.1016/j.juro.2009.06.035
 40. Raz O, Haider MA, Davidson ST, Lindner U, Hlasny E, Weersink R, et al. Real-time magnetic resonance imaging-guided focal laser therapy in patients with low-risk prostate cancer. *Eur Urol*. 2010 Jul;58(1):173-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2010.03.006
 41. Lindner G, Horland R, Wagner I, Ataç B, Lauster R. De novo formation and ultra-structural characterization of a fiber-producing human hair follicle equivalent in vitro. *J Biotechnol*. 2011 Mar 20;152(3):108-12. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2011.01.019
 42. Lee T, Mendhiratta N, Sperling D, Lepor H. Focal laser ablation for localized prostate cancer: principles, clinical trials, and our initial experience. *Rev Urol*. 2014;16(2):55-66.
 43. Lepor H, Llukani E, Sperling D, Fütterer JJ. Complications, Recovery, and Early Functional Outcomes and Oncologic Contro98l Following In-bore Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2015 Dec;68(6):924-6. DOI: 10.1016/j.eururo.2015.04.029
 44. Natarajan S, Raman S, Priester AM, Garritano J, Margolis DJ, Lieu P, et al. Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Phase I Clinical Trial. *J Urol*. 2016 Jul;196(1):68-75. DOI: 10.1016/j.juro.2015.12.083
 45. Wenger H, Yousuf A, Oto A, Eggener S. Laser ablation as focal therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2014 May;24(3):236-40. DOI: 10.1097/MOU.0000000000000044
 46. Natarajan S, Jones TA, Priester AM, Geoghegan R, Lieu P, Delfin M, et al. Focal Laser Ablation of Prostate Cancer: Feasibility of MRI/US Fusion for Guidance. *J Urol*. 2017 Oct;198(4):839-847. DOI: 10.1016/j.juro.2017.04.017
 47. Eggener SE, Yousuf A, Watson S, Wang S, Oto A. Phase II Evaluation of Magnetic Resonance Imaging Guided Focal Laser Ablation of Prostate Cancer. *J Urol*. 2016 Dec;196(6):1670-1675. DOI: 10.1016/j.juro.2016.07.074
 48. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010–2020. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Jan 19;103(2):117-28. DOI: 10.1093/jnci/djq495

Информация о соавторах:

Глыбочко Пётр Витальевич, академик РАН, ректор Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), директор НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4
 Телефон: (499) 248-0553
 E-mail: rektorat@mma.ru

Аляев Юрий Геннадьевич, член-корреспондент РАН, директор клиники урологии им. Р.М. Фронштейна Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1
 Телефон: (499) 248-0908
 E-mail: ugalyaev@mail.ru

Винаров Андрей Зиновьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1
 Телефон: (499) 248-7565
 E-mail: avinarov@mail.ru

Рапопорт Леонид Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по лечебной работе клиники урологии им. Р.М.Фронштейна Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1
 Телефон: (495) 258-0908
 E-mail: leonidrapoport@yandex.ru

Сорокин Николай Иванович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим урологическим отделением клиники урологии Р.М.Фронштейна Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1
 Телефон: (495) 258-0908

Еникеев Дмитрий Викторович, заместитель директора по научной работе НИИ уронефрологии и репродуктивного развития человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1
 Телефон: (499) 248-0908
 E-mail: enikeev_dv@mail.ru

Чиненов Денис Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1
 Телефон: (499) 248-0908
 E-mail: chinenovdv@rambler.ru

Лекарев Владимир Юрьевич, аспирант НИИ уронефрологии и репродуктивного развития человека Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 1
 Телефон: (499) 248-0908
 E-mail: lekarev_bat@mail.ru

Information about co-authors:

Petr V. Glybochko, academician of RAS, MD, president I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), head of Research Institute of Uro nephrology and Reproductive Health
 Address: 2/4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (499) 248-0553
 E-mail: rektorat@mma.ru

Yuri G. Alyaev, corresponding member of RAS, head of the R.M.Fronshtein urology clinic I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (499) 248-0908
 E-mail: ugalyaev@mail.ru

Andrey Z. Vinarov, MD, PhD, DSc, professor of the Department of urology, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (499) 248-7565
 E-mail: avinarov@mail.ru

Leonid M. Rapoport, MD, PhD, DSc, professor, deputy director of the R.M.Fronshtein urology clinic, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (495) 258-0908
 E-mail: leonidrapoport@yandex.ru

Nikolay I. Sorokin, MD, PhD, DSc, Head of oncurological Department of R.M.Fronshtein urology clinic I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (495) 258-0908

Dmitriy V. Enikeev, deputy director on scientific work of the Research Institute of Uro nephrology and Reproductive Health I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (499) 248-0908
 E-mail: enikeev_dv@mail.ru

Denis V. Chinenov, MD, PhD, assistant professor of the Department Urology I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (499) 248-0908
 E-mail: chinenovdv@rambler.ru

Vladimir Yu. Lekarev, PhD researcher of the Research Institute of Uro nephrology and Reproductive Health I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
 Address: 2/1 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation
 Phone: (499) 248-0908
 E-mail: lekarev_bat@mail.ru