

# Prostatarák HIFU kezelése, első magyarországi tapasztalatok

Keszthelyi Attila, Szűcs Miklós, Majoros Attila, Horváth András, Romics Imre

Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika Budapest

## Terapia HIFU a carcinomului de prostata, primele experiențe în Ungaria

Terapia cu ultrasunete focusate de intensitate crescută (HIFU) este una din posibilitățile terapeutice ale carcinomului de prostată localizat. În clinica noastră, am efectuat 10 intervenții HIFU în perioada noiembrie 2006 – martie 2007. Urmărirea pacienților este în curs, și se raportează numai rezultatele obținute pe termen scurt.

*Cuvinte cheie: cancer de prostată, ultrasunet focusat de intensitate mare, terapie minimal invazivă.*

## HIFU Therapy of the Prostatecarcinom, First Hungarian Experiences

One therapeutical choice of localized prostatic carcinoma is the high intensity ultrasound HIFU. Between November 2006 and March 2007 ten HIFU interventions were performed. The patients' observation is in progress, only short term results are reported.

*Keywords: prostate cancer, high intensity focused ultrasound, minimal invasive therapy.*

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (1): 31-33

www.orvtudert.ro

A prostatarák a daganatos betegségek közül a 2. halálok Magyarországon. A daganat kuratív kezelése és így a tumorentesség a korai stádiumban pT1- T2 –es stádiumú tumor esetén lehetséges. A tumor radikális terápiáját a sebészi kezelés a radikális prosztatectomia, az irradiáció valamint a magas energiájú fókuszált ultrahangkezelés (HIFU) eredményezheti.

Az intenzív, nagy energiájú, fókuszált ultrahang szöveti roncsoló hatása 1944 óta ismert [1]. Ennek akkor nem történt meg a klinikai alkalmazása, mivel a beavatkozás követésére nem volt meg a megfelelő képalkotó rendszer. Az utóbbi évtizedben a real-time ultrahang alkalmazásával nőtt meg a jelentősége a magas energiájú fókuszált ultrahang, high-intensity focused ultrasound (HIFU) kezelésnek, mely segítségével bőrmetszés és vérzés nélkül érhető el kontrollált mértékű szöveti elhalás [1].

A transrectalis HIFU kezelést, mint klinikai gyakorlatot a szervre lokalizált prosztata daganat kezelésére az 1990-es évek óta alkalmazzák [4].

A HIFU az UH fizikai tulajdonságait használja ki. A szöveteken át penetráló UH áthaladása során alacsony és magas nyomású zónákat hoz létre. A magas nyomású zóna energiasűrűsége (mértékének meghatározásához a  $W/cm^2$  mértékegység alkalmas) alkalmas szöveti destrukció létrehozására. A szöveti károsodás részben hő miatt létrejött coagulációs necrosis, részben akusztikus kavitáció okozta szövetelhalás. A HIFU okozta szövetelhalás típusosan egy, a sugárzás irányába eső szivar alakú lézió, mely 10 mm hosszú, 1-2 mm széles. Ebben a besugárzott zónában a sejtek életképessége megszűnik, ha a szöveti hőmérséklet a  $60\text{ }^\circ\text{C}$ -ot 3s ideig meghaladja [2].

Az energia hatására létrejött szöveti változás legjobban real-time B módban működő UH segítségével követhető. Egy szűrkeségi skálához tudjuk viszonyítani a kezelési mezőben lévő szövet képét. Amennyiben a kezelés hatására szöveti elhalás jön létre, mely akusztikus kavitációt, illetve a szöveti víz vaporizációját jelenti, ezen szűrkeségi skálán jól detektálható változás következik be. Így a kezelés pontról pontra követhető, az aktuálisan kezelt régió státusza az ép szövetekhez viszonyítható.

## Betegek és módszer

2006 novembere óta 10 esetben végeztünk HIFU kezelést Sonablate 500® (Focus Surgery, USA) készüléket használva. A készülék magában foglal egy ultrahang teljesítmény generátort, egy vízűtő rendszert (Sonachill®), valamint a diagnosztikus/terápiás UH fejet és az azt rögzítő kart (1. ábra).

A fej két, hajlított, derékszögű piezokeramikus fejet tartalmaz. A működési frekvencia 4 MHz, a focus távolság 30 és 40 mm között van. A kezelés során a fej bocsátja ki az alacsony energiájú real-time diagnosztikus UH-ot és a magas energiájú, terápiás szövetpusztulást okozó energiát is. Ez utóbbi in situ mért intenzitása  $1300\text{--}2200\text{ W/cm}^2$ . A fej a kezelés során gumi kondommal borított, így a fej körül a Sonachill® által pumpált  $17\text{--}18\text{ }^\circ\text{C}$ -os, gázmentesített víz állandó hűtést biztosít.

A kezelés indikációja megegyezik a radikális prosztatectomia indikációs területével, pT1-pT2 stádiumú, tehát biopsziával szövettanilag igazolt, szervre lokalizált prosztatacarcinoma.

A prosztata specifikus antigén (PSA) szint  $\leq 20\text{ ng/ml}$  és a biopsziás lelete Gleason score  $\leq 7$  eredménye szintén a hatékony kezelés kritériuma. Az egész test negatív csont izotóp vizsgálati eredménye kritériuma a betegek beválasztathatóságának.

Az ultrahang penetrációs képessége miatt lényeges, hogy a prosztata volumen  $\leq 40\text{ ml}$ , rectum fal és a prosztata elülső felszínének távolsága  $\leq 40\text{ mm}$  legyen, ugyanis ezen értékek feletti prosztata nagyság meghaladja a terápiás UH fókusz távolságát, így a kezelés nem kuratív. Amennyiben  $40\text{ ml}$  térfogatot meghaladó valamint sagittális átmérőben a rectum fal- prosztata elülső felszíne közti távolság  $40\text{ mm}$ -es határát átlépő nagyságú prosztatát találtunk antiandrogen kezelést alkalmaztunk. 3 hónap múlva ismételt TRUS során újra értékeltük a beteg státusát, amennyiben a prosztata nagysága zsugorodott, az előbb említett átmérő  $40\text{ mm}$  alá csökkent, a kezelést elvégeztük.

Az általunk kezelt betegek anamnézisében nem szerepelt korábbi radikális prosztata műtét. A kontraindikációk felállításánál a szövődmények lehetőségének minimumra csök-



**1. táblázat.** A HIFU kezelés hatásának Uchida szerinti besorolása

U0:	nem látható a kezelt régióban echodensitás változás
U1:	a kezelés helyén egy echodens, kerek buborék jelenik meg
U2:	több echodens buborék látható
U3:	a kezelés zónáján kívül látható echodensitás változás

**2. táblázat.** Preoperatív adatok a HIFU kezelést megelőzően

Beteg	Életkor	PSA	Gleason score	Csont scan	Prosztata térfogat(ml)	Kiegészítő beavatkozás	Kísérő betegség
1.	65	18	2+4=6	neg.	31	lymphadenectomia	
2.	65	0,1	3+3=6	neg.	40	TAB	
3.	68	13	4+3=7	neg.	40	TAB	
4.	67	9,9	3+3=6	neg.	20	lymphadenectomia	Inf myocardii
5.	75	10,8	3+4=7	neg.	35		CAPD
6.	71	10	3+4=7	neg.	22		Inf myocardii
7.	68	12,3	3+3=6	neg.	26		ritka vércsoport
8.	71	3,19	5+4=9	neg.	27	TAB	
9.	70	0,1	2+2=4	neg.	26	TAB	
10.	71	7	3+3=6	neg.	16		obesitás

kentése vezetett, így nem történt rectum műtét korábban, valamint szintén kizáró tényező volt anális stenosis vagy nodus haemorrhoidalis megléte. Így próbáltuk elejét venni az egyik legkellemetlenebb szövődménynek a rectum fal sérülésének és egy esetleges urethro-rectalis fistula létrejöttének.

Amennyiben a preoperatív kivizsgálás során összefüggő, 10 mm nagyságot meghaladó prosztatakövet észleltünk, az UH esetleges kontrollálhatatlan szóródása miatt szintén eltekintettünk a kezeléstől. Ebben az esetben HIFU akkor végezhető, ha a kő transurethralis reszekció során eltávolításra került.

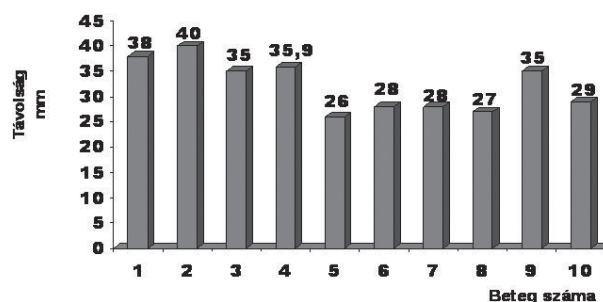
A beavatkozás végzése előtt a betegek írásban beleegyeztek a műtétbe. Valamennyien a kezelés előtti este és a kezelés napjának reggelén egy-egy beöntést kaptak az ampulla recti teljes tisztasága miatt.

A kezelést narcosisban végeztük. Kizárólag ez az anesztézia ad teljes relaxációt, így nincsen meg a veszélye a beteg mozgása miatti hibás célzásnak, illetve kezelésnek.

A beteget kőmetsző helyzetbe fektettük a műtőasztalon, a köldökig sterilen lemostuk az alhasi régiót. Az anális spinchter ujjal történt dilatációját követően a kondommal fedett, valamint a végbél mucosa kímélése céljából UH géllal borított terápiai fejet a végbélbe vezettük. A fej rögzítésére szolgáló kart a műtőasztalhoz fixáltuk.

A steril körülmények között behelyezett 16 Ch Foley katéter ballonját 10 ml-re töltöttük, ez hasznos segítségnek bizonyult a hólyagnyak pontos vizualizálása a mediánsagittális síkban a célzás során. A katéteren át megtöltöttük a hólyagot 250 ml fiziológiás sóoldattal, majd epicystostomiát szúrtunk.

A transducert diagnosztikus módban használva szagittális és tranzicionális síkban is áttekintettük a prosztatát. A terápia megtervezéséhez használatos, szabadalmaztatott szoftver segítségével a prosztatát blokkokra osztjuk: elülső, középső



**1. ábra.** Rectumfal – prosztata elülső felszínének sagittális metszeten mért távolsága a HIFU kezelést megelőzően.

és hátsó régióra, valamint mindháromat jobb és baloldalra. Ez a program vezényli a gép akusztikus fókuszpontját folyamatosan a kezelés során a blokkok pontjain. Valamennyi UH kezelési, magas energiájú impulzus egy 10×3×3 mm nagyságú szövethengerben 80-98 C°-os intestinalis hőmérséklet emelkedést eredményez. A készülék 3 s-os energia sugárzást majd 6 s-os szünet üzemmódban dolgozik. A 40 mm-es fókusztávolság az elülső- középső blokk, míg a 30 mm-es fókusztávolság a hátsó blokk kezeléséhez nyújt segítséget.

A kezelés során végig annak a maximális energiának a leadására kell törekedni, mely hatékony, ugyanakkor még biztonságosnak mondható. Erre lehetőséget a folyamatos B-módban dolgozó UH ad, mely segítségével a fókusz pontban lévő kezelési zóna echogenitásának változása minden egyes besugárzás során követhető. A készülék folyamatosan mér egy reflektivitási indexnek nevezett paramétert, mely a rectum mucosájához viszonyítja az aktuálisan kezelt terület echogenitását. Szemikvantitatív metódus a fókuszpontban lévő szövetek echogenitás változásának megítélésére az "Uchida", mely Toyoaki Uchida (a Tokai University Hachoi Hospital Tokyo, Japan) professzor nevével van fémjelezve. A kezelés során a fókuszpontban lévő sejtroncsolás, cavitáció okozta echogenitás változás az Uchida I és II fokozatot elérheti, de a III hatásérősségnél már a teljesítményen kell redukálni, illetve a kezelést időszakosan felfüggeszteni.

A klinikánkon 2006 novembere és 2007 márciusa között kezelt 10 beteg esetében a radikális prosztatectomia indikációjához szükséges protokoll szerint jártunk el.

A biopszia elvégzését követően végzett csont izotópvizsgálat valamennyi esetben metastasis előfordulását nem mutatta. Négy beteget kezeltünk TAB terápiát követően. A TAB terápiának sikerült kihasználni prosztata méretet csökkentő hatását, így a prosztata méretük miatt egyébként nem kezelhető betegek HIFU számára alkalmassá voltak tehetőek.

Egy betegnél a korábban 30 ng/ml PSA érték mellett végzett biopszia igazolta a 6-os scoru prosztata karcinómát, melyre kapott TAB terápia mellett a PSA 0-ra esett vissza. Egy beteg esetében a tervezett radikális prosztatectomiát a beteg ritka vércsoportja és a lymphadenectomiát követően észlelt 500 ml vérzés miatt nem végeztük el. Szintén a HIFU kezelés felé billentette a mérleg nyelvét, ha a beteg extrém fokban obes volt. Így mind a műtéti technikai nehézségei,

**3. táblázat.** 3 hónapos kontroll utáni vizsgálat

Beteg	PSA ng/ml	Erekció	Epicystostomia eltávolításának ideje	Retenció
1.	1,0	-	3 nap	0 ml
2.	0,0	+	1 hónap	40 ml
3.	1,8	+	1 hét	0 ml

mind a hosszabb sebgyógyulási zavar postoperatív elkerülése szolt a HIFU mellett.

A betegek kiválasztása során az egyik leglényegesebb szempont a megfelelő prosztata méret volt. A rectumfal prosztata első felszín távolsága a 40 mm-t nem haladta meg. Ez ugyanis a legszélesebb távolság, amelyet a mikrohullám necrotizálni képes.

A kezeléseket narcosisban végeztük, egy alkalommal próbáltuk meg spinális anesztéziában, de az esetleges elmozdulás veszélye olyan nagy, hogy itt is altatásra váltottunk. Intra- és korai postoperatív szövödményt nem észleltünk.

A beavatkozást követően a betegek alfa blokkolót, antibiotikumot és antiflogisztikumot kaptak, valamint mind az orális véralvadást gátlóktól történő átállítás mind a trombózis profilaxis részeként LMWH terápiát, melyet a kezelést követően 1 hétig folytattunk.

**Eredmények**

A kezelést követően a betegeket 1-2 nap hospitalizációt követően bocsátottuk haza. A epicystostomiát már a kezelést követő napon lefoglunk, majd valamennyi vizelést követően retenciót mértünk. Amennyiben a retenció 100 ml alatt volt az epicystostomiát eltávolítottuk. Ismételt visszahelyezésre egy esetben kényszerültünk. Az epicystostomia eltávolításának átlagos időtartama 1 hét volt. A korai postoperatívumban végzett vizeletvizsgálat valamennyi esetben steril volt. A vizelet zavarosságára felhívtuk a betegek figyelmét, ez nem fertőzés eredetű, hanem az ürülő, necrotizát prosztata szövet okozta elváltozás.

A betegek kontrollja a postoperatívumban 3 havonta végzendő PSA és TRUS vizsgálatból áll.

A betegek figyelmét felhívtuk, hogy 3 hónapig lehetőleg ne történjen rectális vizsgálat, elkerülendő az egyik legkellmetlenebb szövödmény előfordulását, a rectum felé történő fisztula kialakulását.

**Megbeszélés**

A HIFU kezelés a szövetekben coagulációs necrosist, szöveti károsodást okoz. 48 órával a beavatkozást követően végzett biopszia a prosztata szövetben lévő gyulladási reakció miatt felismerhetetlenné teszi a daganatsejteket. 3 hónappal a beavatkozást követően igen erős fibrotikus reakció alakul

ki, mely mellett már felismerhetőek a daganatsejtek [1]. Az irodalmi utalások a kis, residuális 6 ml-t nem meghaladó prosztata volumennél a kezelést követő 6. hónapot jelölik meg, mint az első alkalmas időpontot a kontroll biopszia végzésére.

Az ekkor végzett sextans biopsziát a fertőzés lehetőségének minimalizálására az egyébként rutinszerűen végzett transrectalis megközelítés helyett transperinealisan javasolják végezni [4].

Ficarra és munkatársai magas rizikójú prostata carcinomás betegcsoport esetén ebben az időben végzett prosztatabiopszia alkalmával 77%-ban talált csak fibrózist, míg mindössze 13%-ban volt tumorsejt a bioptátumban.

A betegek utánkövetése a 3 havonta végzett PSA vizsgálatból, TRUS-ból áll. Amennyiben a PSA szint 0,1 ng/ml érték felett van, vagy emelkedő tendenciát mutat a lokális recidiva lehetőségét kizáró biopsziát kell végezni. A regionális metasztázis keresésére kismencedei CT, a csont érintettség kimutatására a csont izotóp vizsgálata végzendő el.

Amennyiben lokális recidívát sikerült a biopszia kapcsán kimutatni a HIFU kezelést meg kell ismételni.

**Következtetések**

A prosztatarák HIFU kezelése minimálisan invazív eljárás, mely szelektált betegcsoport kezelésére alkalmas. A kezelés végezhető szervre lokalizált prosztatadaganat esetén, de a korábbi radikális prosztatectomia utánkövetése során észlelt lokális recidiva esetén is sikerrel alkalmazható.

A beteg onkológiai utánkövetése határozza meg a terápia sikerességét. A kontroll 3 havonta végzett PSA és TRUS vizsgálatból áll. Amennyiben relapsus gyanúja merül fel prosztatabiopsziából, csont izotópból és kismencedei nyirokcsomók CT vizsgálatát kell végezni.

Az alacsony intra- és postoperatív szövödmény ráta, a vérzés nélküli beavatkozás olyan betegek számára is megnyitja a prosztatarák kuratív kezelésének lehetőségét, akik noha a daganat szervre lokalizált volt, mégis általános állapotuk, belgyógyászati státuszuk miatt alkalmatlanok voltak a radikális sebészi ellátásra.

**Irodalom**

1. Chaussy C., Thuroff S., Rebillard X. et al. - *Technology insight: high intensity focused ultrasound for urologic cancers*. Nat Clin Prac Urol. 2005. 2: 191-198.
2. Haar G.R. - *High intensity focused ultrasound or the treatment of tumors*. Echocardiography 2001. 18: 317-322.
3. Kennedy J.E. - *High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours*. Nat Rev Cancer 2005. 5:321-327.
4. Lynn L.G., Putman T.J. - *Histological and cerebral lesion produced by focused ultrasound*. Am J Pathol. 1944.20:637-649.
5. Vincenzo Ficarra et al. - *Short term outcome after high-intensity focused ultrasound in the treatment of patients with high-risk prostate cancer*. BJU Int. 2006. 98:1193-1198.