

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ
КАК ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНАЯ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩАЯ
АЛЬТЕРНАТИВА ХИРУРГИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ

Г.И. Назаренко, В.Ш. Чен, Л. Джан, А.Н. Хитрова, Н.В. Пащенко

Медицинский Центр Банка России, Москва

Медицинский Университет г. Чунцин (КНР)

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Вступление
2. История метода ультразвуковой абляции (лечения высокоэнергетическим фокусированным ультразвуком)
3. Физические основы и биологический эффект воздействия фокусированным ультразвуком высокой интенсивности
4. Технология ультразвуковой абляции
 - 4.1. Аппараты ультразвуковой абляции
 - 4.2. Методика лечения
 - 4.3 Система наведения и контроля эффективности лечения
 - 4.4. Методы оценки эффективности абляции
 - 4.5. Критерии эффективности излечения
5. Области применения ультразвуковой абляции
 - 5.1. Ультразвуковая абляция опухолей печени
 - 5.2. Ультразвуковая абляция опухолей молочной железы
 - 5.3. Ультразвуковая абляция злокачественных опухолей костей и мягких тканей
 - 5.4. Ультразвуковая абляция опухолей почек
 - 5.5. Ультразвуковая абляция опухолей поджелудочной железы
 - 5.6. Ультразвуковая абляция рака предстательной железы
 - 5.7. Ультразвуковая абляция опухолей мочевого пузыря
 - 5.8. Ультразвуковая абляция миомы матки
6. Перспективы развития
7. Заключение
8. Список литературы
9. Приложение. Клинические наблюдения

ВСТУПЛЕНИЕ

Традиционным методом лечения опухолей считается хирургическая операция. Открытое хирургическое вмешательство имеет достаточно высокий уровень осложнений, смертности, вызывает иммуносупрессию, что увеличивает риск опухолевой диссеминации. Пациенты испытывают боль после операции, восстановительный период может быть достаточно продолжительным. Технологический прогресс «сдвигает планку» в пользу менее инвазивных методов. Лапароскопическая хирургия, минимально инвазивные методики радиочастотной, микроволновой, лазерной, криоабляции все в большей степени замещают открытое хирургическое вмешательство с естественным уменьшением койко-дня, стоимости лечения, смертности, связанной с вмешательством.

Термином «абляция опухоли» обозначается прямое термическое или химическое воздействие на опухолевую ткань с целью ее разрушения. Наиболее часто абляции опухолей проводятся с ультразвуковым, реже – МРТ- или КТ-наведением.

Все абляции опухолей могут быть разделены на две категории: химическая абляция и термическая абляция. Химическая абляция проводится этиловым спиртом, уксусной кислотой и другими агентами. Термическая абляция делится на две группы холодого (криоабляция) или теплового воздействия. Принципы теплового воздействия на ткани с помощью электрической энергии впервые были изложены Jaques-Arsène d'Arsonval в 1892 году. В 1948 году Pennes описал основные факторы взаимодействия тепловой энергии и ткани путем создания биотермического уравнения [1], в котором при определении степени теплового повреждения ткани учитывались абсорбционные свойства ткани, ее теплопроводность, плотность, уровень метаболического нагревания ткани, степень васкулярной перфузии и соответствующие ей энергопотери. С тех пор были разработаны множественные способы абляции тканей. Среди них наиболее распространенными являются радиочастотная абляция, криоабляция, лазерная интерстициальная абляция, микроволновая абляция [2], при этом энергия поводится к опухоли с помощью специальных проводников – «аппликаторов». При радиочастотной абляции это специальные электроды, при микроволновой абляции – «антенны», лазерной абляции – светопроводящие волокна, при

криоабляции – специальная полая игла с парциальной вакуумной изоляцией, через которую к опухоли подается жидкий аргон с температурой минус 196°С. При ультразвуковой абляции необходимости во введении специальных проводников нет: лечение осуществляется без нарушения целостности кожных покровов или слизистой оболочки. На сегодняшний день абляция высокоэнергетическим фокусированным ультразвуком (HIFU) является единственным реально неинвазивным методом локальной деструкции опухолевого очага, который авторы справедливо называют «хирургией будущего» [3].

ИСТОРИЯ МЕТОДА УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ (ЛЕЧЕНИЯ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКИМ ФОКУСИРОВАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ)

Идея использовать высокоэнергетический фокусированный ультразвук (в англоязычной литературе – «High Intensive Focused Ultrasound» или «HIFU») вместо скальпеля хирурга для разрушения патологической ткани родилась давно, более 60 лет назад в стенах акустической лаборатории Иллинойского Университета. Впервые очаг некроза при целенаправленном фокусированным ультразвуковым воздействием был получен в 1940 г. [4]. Frank Fry et al [5] успешно разрушили мелкий очаг в человеческом мозге без повреждения здоровых тканей в 1950 г. у пациента с болезнью Паркинсона. Исследования по применению HIFU в нейрохирургии продолжались в 50-60-е годы прошлого столетия [6-9], но распространение метода ограничивалось слабостью аппаратной базой, прежде всего, отсутствием необходимых средств визуализации и, как следствие, необходимостью проведения краниотомии. В 1956 г. наш соотечественник А.К. Буров впервые предположил, что ультразвуковая абляция может быть использована при лечении злокачественных опухолей [10], и в последующие годы происходило тщательное изучение биологического эффекта воздействия фокусированного ультразвука высокой интенсивности на ткани [11]. Особенности проведения ультразвука в различных средах и режимы разрушения нормальной ткани изучались позже, в 1970-80 годы [12-14]. По настоящее время проводятся исследовательские изыскания по способности HIFU убивать различные искусственно созданные опухоли [15].

С 1997 г., с момента появления первых промышленных установок, методом ультразвуковой абляции пролечено множество пациентов с опухолями печени, молочных желез, почек, с фибромиомами матки, предстательной железы [16-24]. В последние годы наметились целые направления клинического использования ультразвуковой абляции. В этой книге мы постараемся изложить основные.

ФИЗИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФОКУСИРОВАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОМ ВЫСОКОЙ ИНТЕНСИВНОСТИ

Описаны три основных механизма повреждающего действия HIFU [25-33].

Первый и основной – это механизм термической абляции. Ультразвук высокой энергии обладает уникальным свойством проникать через здоровые ткани, не повреждая их, однако при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне вызывает моментальное, в течение одной секунды, повышение температуры до 90°C, достаточное для развития коагуляционного некроза. Так возникает очаг повреждения и некроза. Поверхностные и окружающие очаг ткани при этом остаются интактными (Рис.1). Способность ультразвука вызывать некроз в опухоли, расположенной на значительном расстоянии от источника ультразвука, позволяет считать ультразвуковую абляцию методом неинвазивного хирургического лечения.

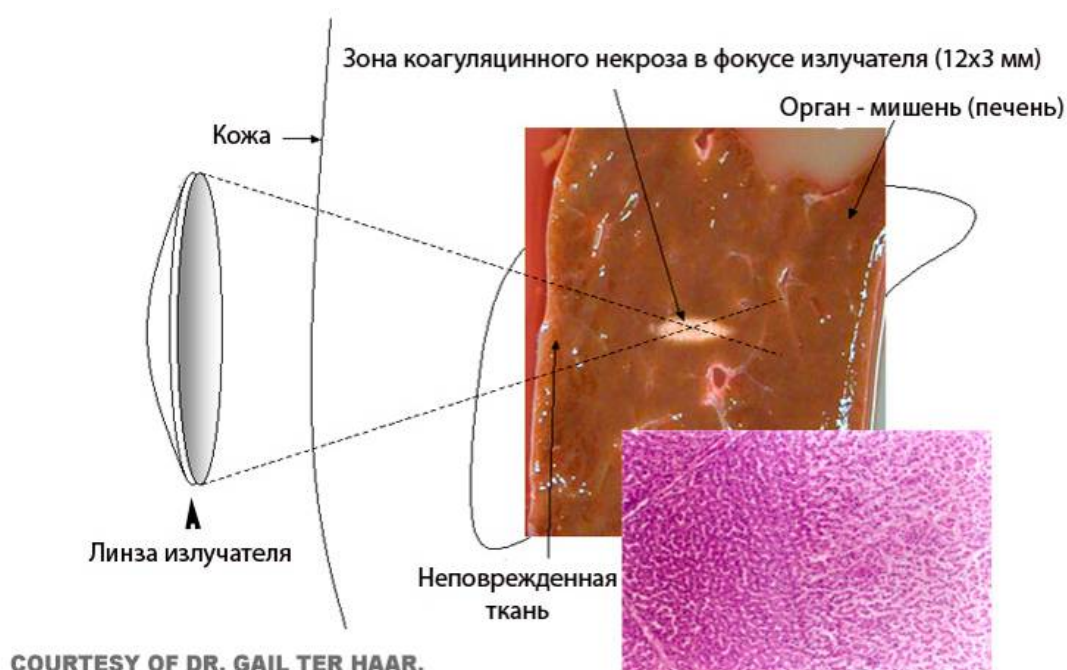


Рис. 1. Схема ультразвуковой абляции. Пьезоэлектрическая линза фокусирует высокоэнергетический ультразвук в определенной точке, вызывая немедленное развитие коагуляционного некроза.

Вторым механизмом, к сожалению, менее предсказуемым и управляемым, является механизм акустической кавитации, приводящий к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса. Ультразвук вызывает вибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются поочередному сжатию и разрежению. Во время отрицательной фазы ультразвуковой волны, в фазу разрежения, газ в растворе переходит в газообразное состояние и превращается в микропузырьки, которые осциллируют в такт ультразвуковой волны. При достижении размеров волны резонансной частоты пузырьки лопаются за счет механических ударов. В процессе коллапса пузырьков акустическое давление составляет несколько тысяч Па, температура же достигает 2000-5000°C, что вызывает гибель ткани [34]. Наличие кавитации зависит от длины импульса, его частоты и интенсивности [35]. Вероятность подобного явления не существует при воздействии диагностического ультразвука, но при воздействии фокусированным ультразвуком высокой интенсивности этот фактор должен учитываться.

Повреждение сосудов опухоли, имеющее место в процессе ультразвуковой абляции, является третьим механизмом повреждения ткани [29-33]. HIFU-воздействие вызывает прямое повреждение сосудов, питающих опухоль, тем самым прекращается подача кислорода, нарушается трофика ткани опухоли.

На самом деле невозможно вычленить хотя бы один из этих механизмов из эффекта ультразвуковой абляции, все они происходят в размеченном объеме одновременно. Коагуляционный некроз, вызванный воздействием фокусированного ультразвука высокой интенсивности, обусловлен суммарным биологическим эффектом теплового воздействия, кавитации и разрушения сосудов опухоли.

Наблюдаемые изменения тканей после воздействия фокусированного ультразвука высокой интенсивности обусловлены появлением зоны гомогенного некроза [36]. Граница между зоной некроза и здоровой тканью органа достаточно четкая, зона перехода составляет всего несколько клеток. Объем некротизированных тканей после лечения совпадает с объемом первичной опухоли. Однако по канонам онкологии для того, чтобы операция была как можно более абластичной, необходимо «перекрыть» зону опухоли, по крайней мере, на 1 см. Поэтому зона абляции включает саму опухоль и зону по

периферии опухоли из нормальной, неопухолевой ткани. Впоследствии в течение 7 дней после процедуры развивается воспалительный ответ, включающий миграцию полиморфноядерных лейкоцитов глубоко в зону очага поражения, образование грануляций, содержащих незрелые фибробласты и формирующиеся новые капилляры по периферии зоны некроза [37]. В течение двух недель после ультразвуковой абляции периферическая часть пролеченной зоны замещается пролиферирующей фиброзной тканью. Процесс репарации пока еще не изучен в деталях, однако морфологические исследования показывают постепенное сморщивание ткани в пролеченном объеме и замещение некротических тканей фиброзной тканью. Ранее предполагалось, что разрушающая сила HIFU и возникающая в процессе лечения кавитация могут способствовать опухолевой диссеминации. Это предположение неоднократно проверялось, однако окончательное заключение по этому вопросу сделал Oosterhof et al в эксперименте на мышах с привитым раком простаты (AT-6 Dunning R 3327), характеризующимся очень высокой способностью к метастазированию [38]. В эксперименте не было выявлено разницы в уровне метастазирования между контрольной группой и группой, пролеченной HIFU. Для частоты эксперимента мыши контрольной группы были так же выбраны, уложены в соответствующее положение, получили такую же анестезию, что и мыши, которым была проведена ультразвуковая абляция.

Злокачественные клетки часто выявляются в периферической крови. Гематогенное метастазирование является одним из основных путей распространения опухоли. В недавних исследованиях Wu et al не выявили увеличения количества циркулирующих опухолевых клеток в группе пациентов, пролеченных с помощью HIFU [39]. Авторы сделали заключение, что ультразвуковая абляция не увеличивает риск метастазирования, что, возможно, обусловлено повреждающим действием HIFU на сосуды опухоли с последующим их тромбозом, препятствующим опухолевой диссеминации. В другом клиническом исследовании после проведения абляции не было выявлено роста уже имеющихся на момент проведения ультразвуковой абляции метастазов в легкие из опухоли почки [18]. Таким образом, можно высказать предположение о наличии очень важного преимущества ультразвуковой абляции

перед любой инвазивной процедурой: ультразвуковая абляция не увеличивает риск метастазирования.

В одной из новейших работ (2008 г.) [40] на основе семилетних наблюдений большой группы пациентов с опухолями печени, расположенными в непосредственной близости к магистральным сосудам, пролеченных с помощью HIFU-воздействия, была убедительно доказана полная безопасность лечения данной категории опухолей и отсутствие повреждения стенки магистральных сосудов. Это обстоятельство выгодно отличает метод ультразвуковой абляции от других малоинвазивных методов локального лечения, для которых близость расположения опухоли к крупным сосудистым стволам является противопоказанием к использованию.

ТЕХНОЛОГИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ

Аппараты ультразвуковой абляции

В медицинской практике пока существует всего несколько промышленных моделей ультразвуковой абляции. Все устройства для ультразвуковой абляции делятся на два типа: экстракорпорального лечения, используемые для лечения опухолей нескольких органов, и аппараты монофункционального назначения. Машины для экстракорпорального лечения оборудованы лечебными фокусирующими линзами большого диаметра; при этом излучение может достигать высокой интенсивности; ультразвуковое излучение обладает высокой проникающей способностью, поэтому данные устройства способны производить абляцию на большой глубине внутри организма. Машины монофункционального назначения имеют маленькие фокусирующие линзы (лечебные датчики небольшого размера) с коротким или сверхкоротким фокусным радиусом действия; интенсивность излучения невелика. Это аппарат для трансректального лечения рака предстательной железы, аппарат, используемый в оториноларингологии для лечения вазомоторных и аллергических ринитов, а также специализированный гинекологический аппарат для лечения цервицитов и заболеваний вульвы.

Наибольшее распространение получила многофункциональная модель для экстракорпорального лечения, разработанная в Китае (Модель JC Focused

Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China) (Рис.2). В качестве средства наведения в данном аппарате используется ультразвук. Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической линзой диаметром 12 см с фокусным расстоянием 10-16 см. Частота излучения может изменяться от 0.8 до 1.6 МГц. Излучение достигает очень большой интенсивности (до $20\,000\text{ Wcm}^{-2}$). В центре линзы излучателя находится встроенный ультразвуковой диагностический датчик [36] (Рис.3). Интегрированное устройство, состоящее из двух датчиков, помещается в резервуар с дегазированной водой. С помощью специального программного компьютерного обеспечения интегрированный датчик может плавно перемещаться по трем ортогональным осям (x;y;z), вращаться по вертикальной оси ультразвукового излучения (θ), а также вращаться вдоль длинной оси плоскости стола, на котором размещается пациент (γ) и вдоль его короткой оси (ϕ).



Рис. 2. Аппарат для экстракорпорального лечения опухолей человека. Лечебный и диагностический модули (в верхней части рисунка), модуль управления (в нижней части рисунка).

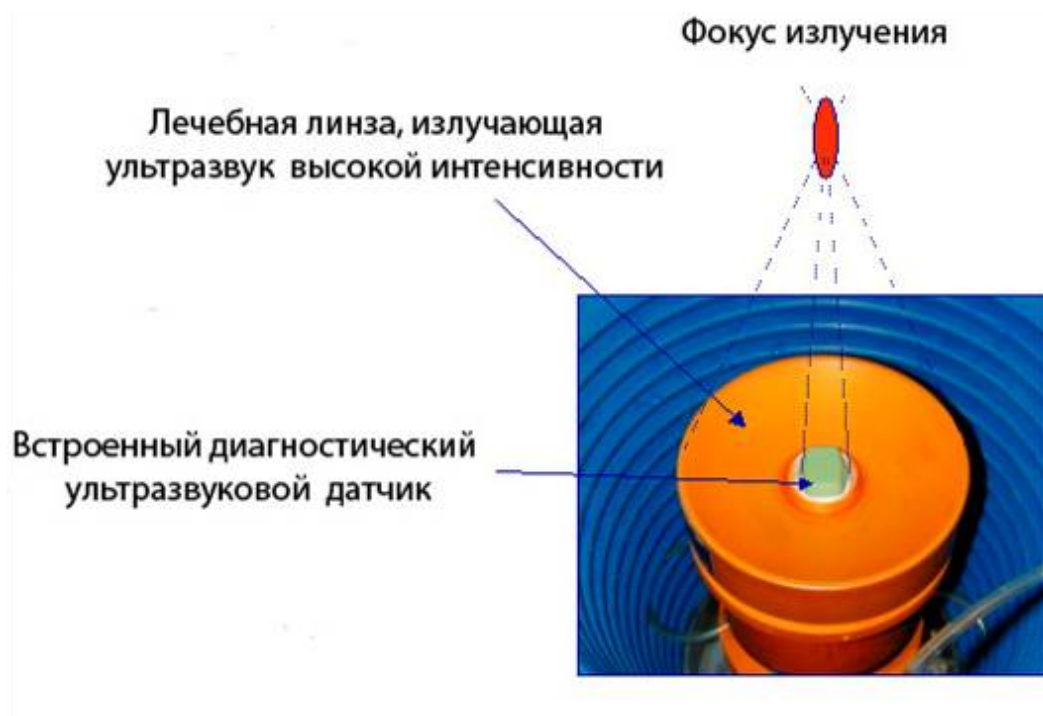


Рис. 3. Лечебно-диагностический модуль представлен пьезоэлектрической фокусирующей ультразвуком линзой и встроенным диагностическим датчиком. Интегрированное устройство размещено в резервуаре с дегазированной водой.

Во втором устройстве экстракорпорального применения используется МРТ в качестве метода наведения. Это устройство оборудовано лечебным датчиком 10 см диаметром, с 8-сантиметровым радиусом кривизны, частотой излучения 1.5 МГц (GE Medical Systems, Milwaukee, WI) [41]. Этот аппарат используется для лечения рака молочных желез. Другая модель с МРТ-наведением, имеющая коммерческое название ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics, Ltd., Haifa, Israel), используется только для лечения пациенток с миомой матки и раком молочных желез [42,43].

Одно из трансректальных устройств для лечения рака предстательной железы (Sonoblate, Focal Surgery, Milpitas, CA) имеет пьезоэлектрический датчик 4 МГц как для лечения, так и для получения изображения. Фокусное расстояние может меняться и иметь значения: 3.0, 3.5 или 4 см. Интенсивность излучения составляет 1680-2000 Вт см⁻² [44]. Другое устройство (Ablatherm, Technomed International, Lyon, France) имеет прямоугольной формы датчик с фокусным расстоянием 4 см, частотой излучения 2.25-3.0 МГц и интенсивностью 1000 Вт см⁻². Этот датчик совмещен с диагностическим, убираемым во время облучения, датчиком на 7.5 МГц [24].

В новейших промышленных моделях «SEAPOPINNA» и «SEAPOSTAR» CZF (Chongqing HAIFU Technology Company, China), используются маленькие

датчики карандашного типа сверхкороткого (до 4-5 мм) фокусного расстояния, позволяющие производить абляцию патологических очагов в подслизистом слое, сохраняя абсолютно интактной слизистую оболочку полости носа (модель «SEAROPINNA») и слизистую шейки матки и кожу вульвы (модель «SEAPOSTAR» CZF).

Методика лечения

В процессе HIFU-лечения могут использоваться несколько режимов «обстрела». Например, единичный выстрел с фокусом эллипсоидной или треугольной формы в зависимости от частоты излучения (Рис.4) или множественные точечные выстрелы в виде линии – «дорожки» (Рис.5).

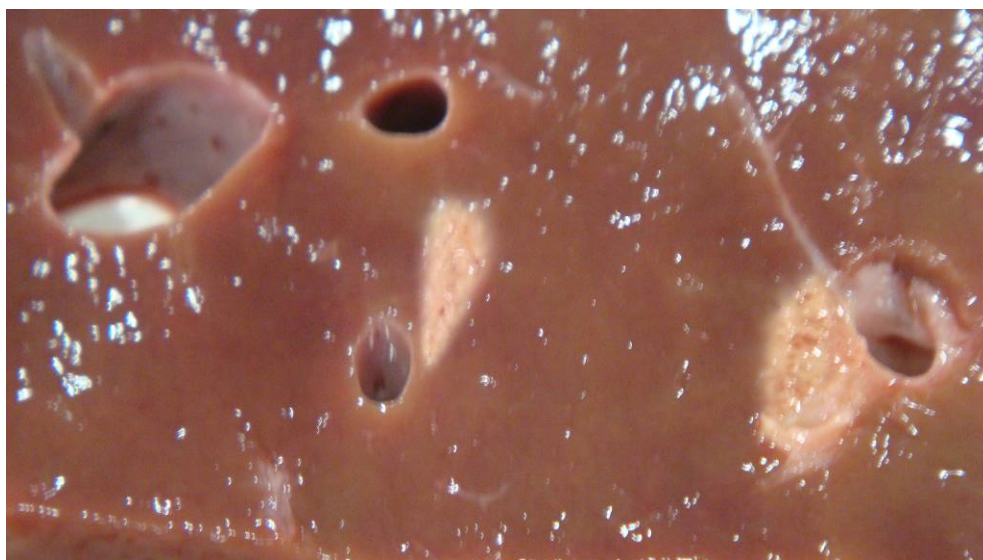


Рис. 4. Фокусная точечная абляция линзой с частотой излучения 1,6 МГц в срезе печени быка. Обратите внимание, что в зоне абляции находится крупный сосуд. Никаких изменений сосудистой стенки не произошло.

5

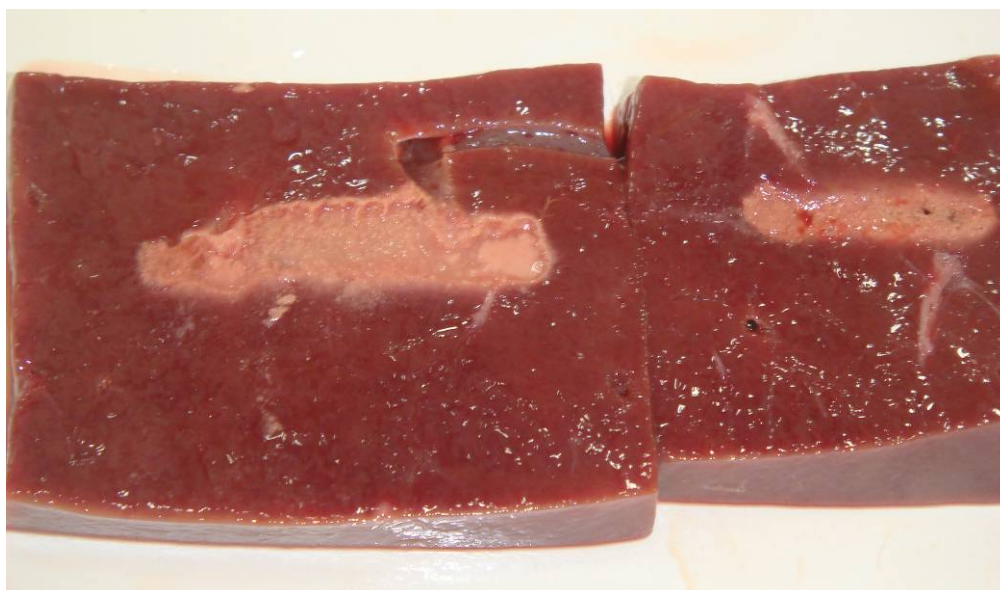


Рис. 5. Абляция в виде дорожки в срезе бычьей печени (последовательная серия импульсов).

В процессе неинвазивной ультразвуковой абляции энергия фокусированного ультразвука доставляется непосредственно в намеченный объем. Так как единичный очаг поражения фокусированным ультразвуком ограничивается несколькими миллиметрами (в поперечнике), необходимо смещать зону фокуса, располагая участки абляции один за другим, до тех пор, пока не будет покрыт весь срез. Затем оператор приступает к следующему срезу до тех пор, пока весь объем опухоли не будет пролечен (Рис.6). Подобная методика абляции является более эффективной по сравнению с другими видами термической абляции (радиочастотной, крио-микроволновой, лазерной интерстициальной), при использовании которых распределение энергии происходит неравномерно: максимальная концентрация энергии в этих случаях наблюдается вокруг аппликатора или деструктора. В результате периферические отделы опухоли, удаленные от аппликатора, вводимого в центр опухоли, могут оказаться непролеченными.



Рис. 6. Схема многосрезовой трехмерной ультразвуковой абляции. Последовательно импульсами пролечивается весь объем опухоли не зависимо от ее формы и размеров

Система наведения и контроля эффективности лечения

Важным фактором является возможность точного контроля процедуры. В настоящее время это осуществляется двумя путями: ультразвуковым мониторингом в реальном времени [45-47] (Рис.7.) или с помощью МРТ [48-50]. При использовании для контроля МРТ ориентация осуществляется с помощью температурного картирования: зона поражения сначала обозначается ультразвуковыми выстрелами меньшей интенсивности, чем требуется для

формирования зоны некроза; локальное повышение температуры в ткани позволяет точно позиционировать ультразвуковой фокус, и лишь затем проводится лечение высокоинтенсивными фокусированными выстрелами. К сожалению, система магнитно-резонансного наведения с помощью температурного картирования может быть эффективно использована при соблюдении условия неподвижности облучаемого объекта (например, узла миомы матки или опухоли кости). В тех случаях, когда имеется выраженная дыхательная экскурсия органа – мишени МРТ, наведение не используется.

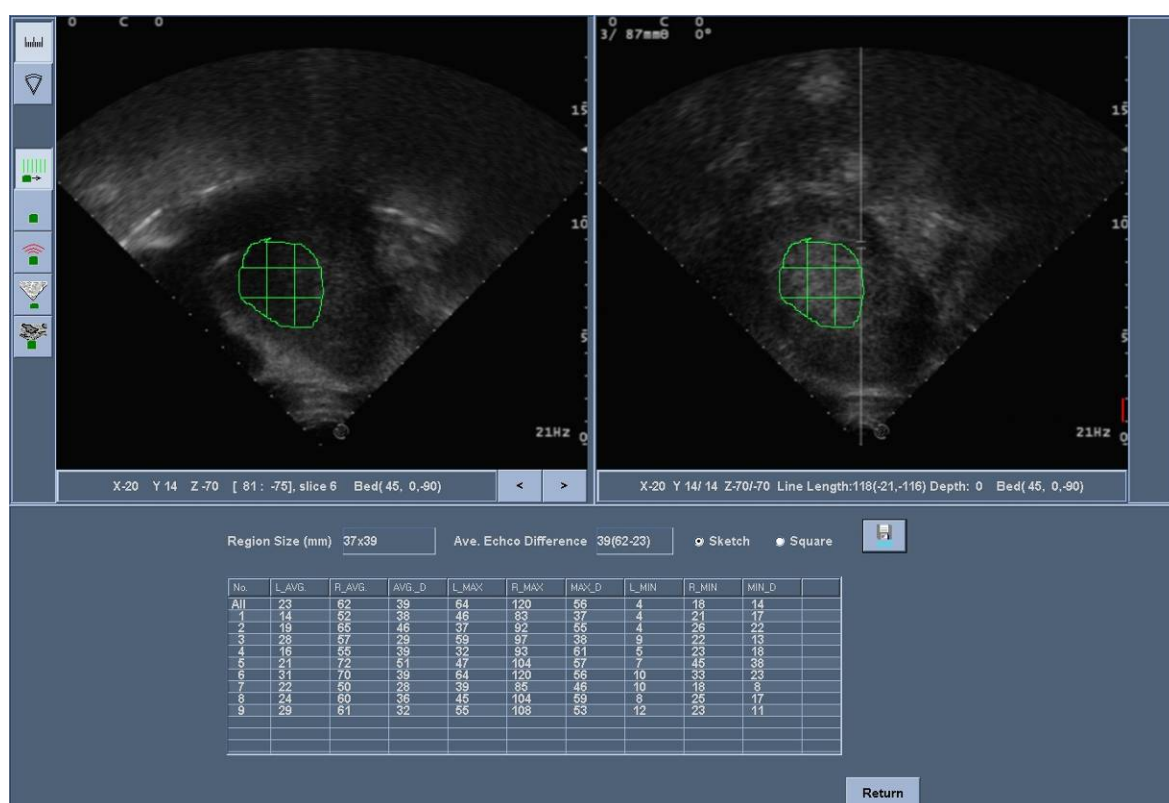


Рис. 7. Ультразвуковые изменения в серой шкале, регистрируемые в процессе абляции. В левой части экрана визуализируется ткань средней эхогенности однородной (ткань до абляции). В процессе инсонации (правая часть экрана) в срезе появилась зона повышенной эхогенности, соответствующая зоне коагуляционного некроза.

При ультразвуковом наведении диагностический датчик располагается внутри или рядом с терапевтическим излучателем для четкой визуализации зоны абляции. Взаиморасположение диагностического и терапевтического модуля фиксируется и запоминается. Положение терапевтического фокуса отмечается на визуальной картинке. Лечебный эффект HIFU четко отслеживается по изменениям в серой шкале в процессе лечения (Рис.8,9). Для получения максимально полной абляции опухолевой ткани необходимо, чтобы зона абляции перекрывала опухолевый очаг, по крайней мере, на 1 см.

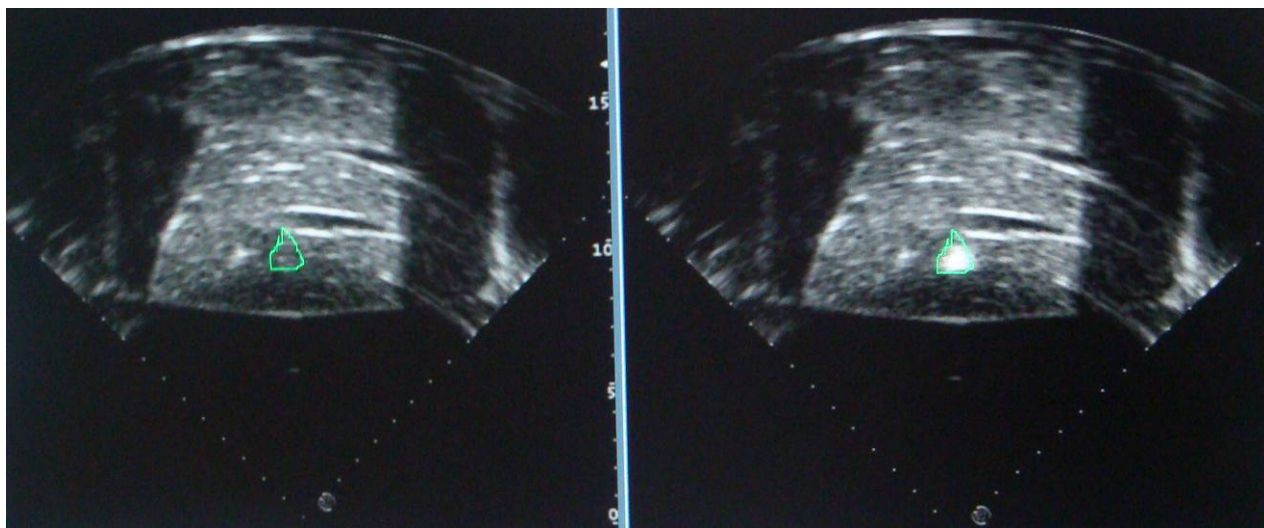


Рис. 8. В левой части экрана визуализируется срез печени до инсонации. В правой части экрана после ультразвукового импульса мощностью 300 Вт в течение 1 сек. появился яркий гиперэхогенный фокус абляции.

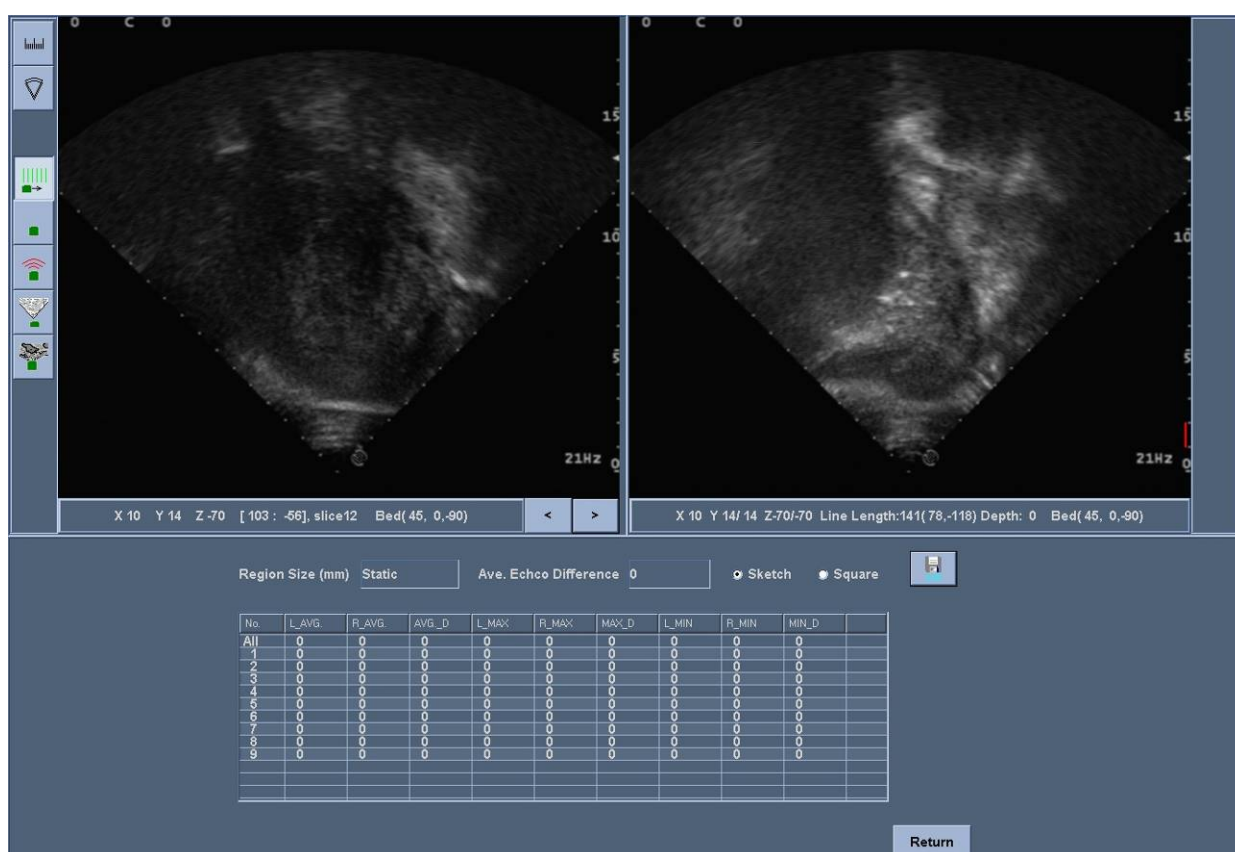


Рис. 9. Изменения узла миомы в процессе абляции. В левой части экрана визуализируется средней эхогенности однородной структуры узел до абляции. Через 3200 сек. инсонации (правая часть экрана) эхогенность узла резко повысилась, структура стала неоднородной.

MPT дает лучшую визуальную картину, возможность температурного контроля, однако значительно дороже, процедура более продолжительна. Оптимальные зоны использования: лечение миомы матки и остеосарком. Ультразвук, безусловно, имеет преимущества по стоимости и доступности, меньшим временным затратам, возможности регистрации изменений в очаге в

режиме реального времени. Недостатком метода является невозможность температурного контроля в очаге. Диагностический ультразвук не проникает через костную ткань и полые, газосодержащие органы, однако это можно рассматривать и как определенное преимущество, так как, определяя взаиморасположение опухоли и данных структур, можно провести коррекцию направления ультразвукового луча для более безопасной и полной абляции опухоли, снижения риска повреждения полых органов.

Методы оценки эффективности абляции

В целях динамического наблюдения используются методы анатомической визуализации (КТ, МРТ, эхография, дигитальная субтракционная ангиография), а также методы физиологической визуализации: ПЭТ, ПЭТ-КТ, сцинтиграфия. Эти методы дают точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, а также изменении размеров опухоли в процессе динамического наблюдения.

Во время процедуры абляции в пролеченном объеме при УЗИ может визуализироваться кавитация в виде резкого неомогенного повышения эхогенности ткани с дистальными акустическими артефактами, свойственными газосодержащим структурам (эффект кавитации наблюдается обычно в течение нескольких минут). Обычно повышенная эхогенность пролеченной ткани сохраняется длительное время, однако в небольшом проценте случаев развивающийся отек ткани дает снижение эхогенности пролеченной ткани. При динамическом ультразвуковом наблюдении в послеоперационном периоде в опухоли наблюдаются изменения, характерные для процесса формирования очага деструкции ткани с образованием некротических полостей; в последующем в различные сроки, в зависимости от органапринадлежности опухоли, происходит уменьшение объема зоны абляции и фиброз пролеченной зоны. В режиме ЦДК в очаге исчезает сосудистый рисунок (Рис.10), однако необходимо помнить, что опухоль может быть аваскулярной при УЗИ еще до лечения. Гораздо более четко и быстро эффект абляции можно определить с помощью МРТ или КТ с контрастным усилением. Сразу же после процедуры ультразвуковой абляции наблюдается прекращение тканевой перфузии

пролеченной опухоли (Рис.11), изменяются сигнальные характеристики при МРТ и плотность опухолевой ткани при КТ. Эти методы представляют очень хорошие возможности немедленной и отсроченной оценки эффективности проведенного лечения и объема вызванного HIFU-воздействием коагуляционного некроза.

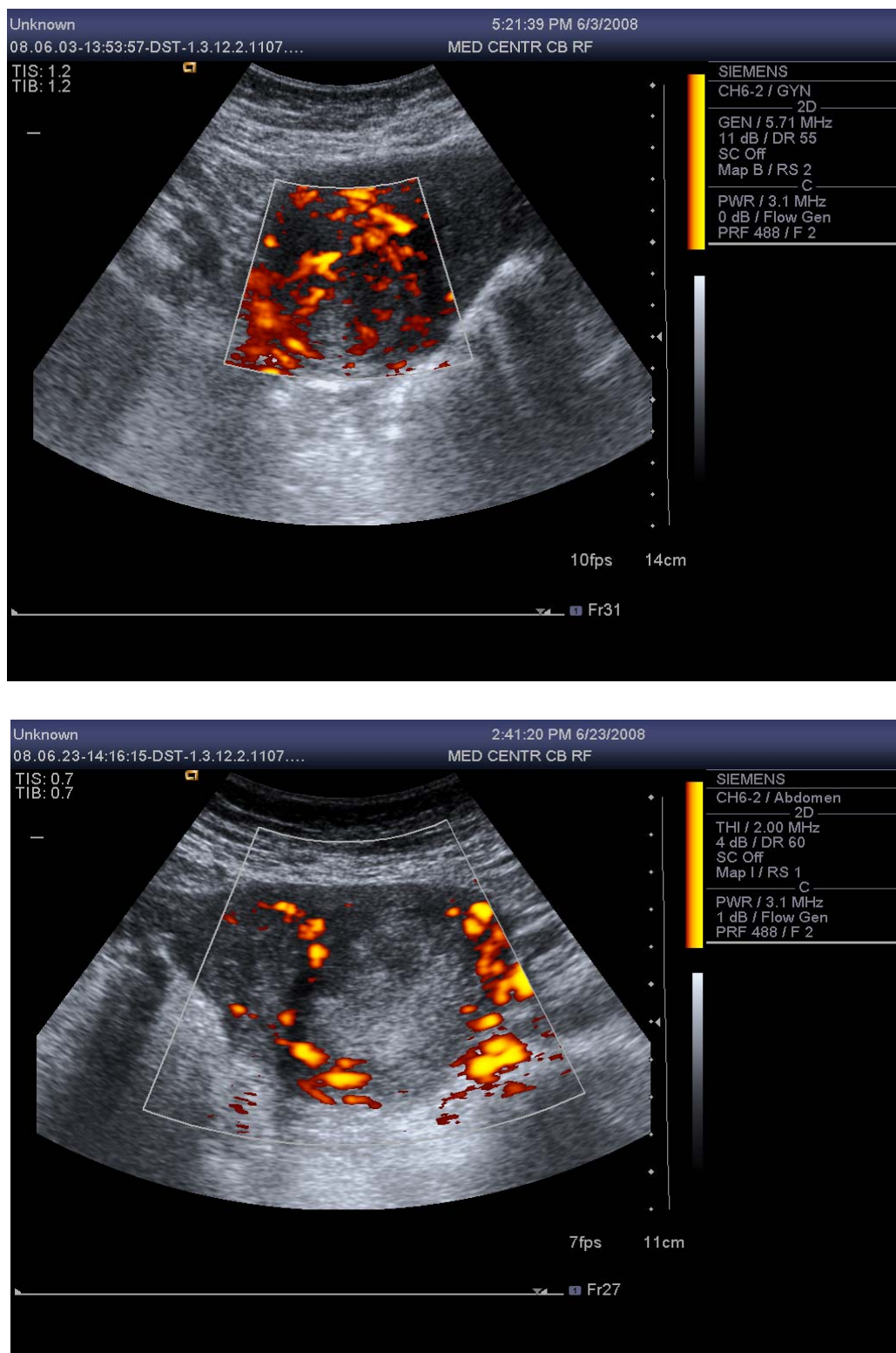


Рис. 10. А: Цветовое картирование кровотока миоматозного узла до абляции Б: После абляции отмечается исчезновение внутриузлового кровотока.

Методы физиологическая визуализация ПЭТ и ПЭТ-КТ основаны на технологии радионуклеидной диагностики с использованием различных изотопов. Они в большей степени отражают степень нарушения функции клеток, что проявляется прекращением захвата клетками опухоли изотопа [51].

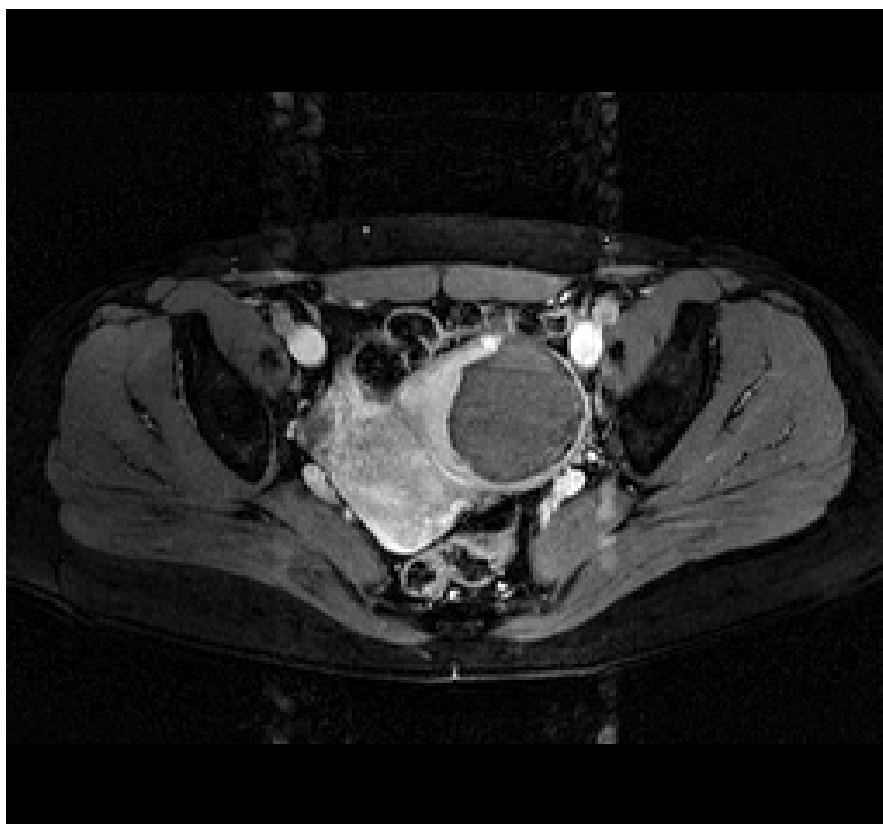


Рис. 11. Крупный узел миомы после абляции (МРТ). Накопление контраста в узле полностью. Линия демаркации зоны некроза очень четкая.

Критерии эффективности излечения

Для подтверждения полной абляции опухоли, а также при подозрении на рецидивный рост опухоли проводится столбиковая биопсия и серийное исследование онкомаркеров. Чаще динамический контроль осуществляется с помощью методов визуализации. В основном сравнивается объем опухоли до и после лечения. Однако сравнение этого параметра может быть менее информативно, чем оценка степени перфузии опухолевой ткани. Дело в том, что некротические ткани часто замещаются фиброзной тканью, а процесс рассасывания фиброзной ткани может затягиваться на длительное время (так происходит, например, при ультразвуковой абляции опухолей молочных желез) [52,53]. Поэтому при использовании методов визуализации прежде всего оценивается уровень перфузии опухолевой ткани, ее структурная перестройка; в меньшей степени врач должен ориентироваться на изменение объема опухоли.

ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ АБЛЯЦИИ

В нескольких центрах мира ультразвуковая абляция применяется для лечения солидных опухолей (злокачественных и доброкачественных, включая рак простаты [24], рак печени [22,23], рак молочной железы [53,54] рак почек [55], опухоли костной ткани [17,20] и поджелудочной железы, саркомы мягких тканей [56]). За исключением рака простаты, отдаленных результатов лечения ни для одного из вышеперечисленных раков пока нет, поскольку почти все случаи описаны только за последние пять лет. Тем не менее, полученные результаты клинического использования ультразвуковой абляции весьма обнадеживают онкологов и, по всей видимости, метод будет широко распространяться в мире.

Лечение злокачественных опухолей преследует две цели. Основная цель при наличии локализованного рака – полное излечение. Для достижения этой цели ультразвуковая абляция часто применяется в сочетании с химио- и лучевой терапией. Другой областью применения ультразвуковой абляции является паллиативное лечение при диссеминированном раке. В этом случае HIFU назначается пациентам с нерезектабельными опухолями, у которых обычное лечение, включающее химио- и лучевую терапию, оказалось неэффективным. Ультразвуковая абляция может использоваться с целью циторедукции и эффективного контроля локального опухолевого роста, при этом повышается качество жизни пациента: уменьшается или исчезает болевой синдром в терминальной стадии рака, снижается риск кровотечения, обструктивных явлений, образования свищей.

HIFU-системы с ультразвуковым мониторингом и МРТ-контролем используются только для лечения опухолей молочных желез [41,57] и фибромиом матки [42,58]. Система экстракорпорального лечения с ультразвуковым наведением (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China) широко используется для лечения всего спектра злокачественных опухолей [55,56,59]. В целом с помощью этой системы экстракорпорального лечения к настоящему времени пролечено около 10 000 пациентов (Личные контакты с профессором Chen WZ, 2007 г.). Самая крупная многоцентровая серия (в исследовании принимали

участие специалисты 10 госпиталей) включала 1038 пациентов, которым проводилась процедура HIFU с целью излечения или с паллиативными целями [16]. В этой серии под ультразвуковым наведением были пролечены опухоли следующей локализации: опухоли печени (n=475), злокачественные опухоли костной ткани (n=153), рак молочных желез (n=106), мягкотканая саркома (n=77), рак почки (n=27), рак поджелудочной железы (n=10), другие злокачественные опухоли (n=55), фибромиома матки (n=85), доброкачественные опухоли молочных желез (n=13), гемангиомы печени (n=4) и другие доброкачественные опухоли (n=4). Полученные результаты ультразвуковой абляции при краткосрочном наблюдении весьма вдохновляют врачей. В ближайшем будущем будут опубликованы результаты долгосрочного (10-летнего) наблюдения больных с гепатокарциномой, раком молочных желез и остеосаркомой.

Ультразвуковая абляция опухолей печени

Ультразвуковая абляция опухолей печени проводится пациентам с первичными опухолями и метастазами в печень. Размер и гистологическое строение опухоли значение не имеют. Имеются ограничения общего плана: это тяжелые коморбидные состояния, а также ограничения, непосредственно связанные с лечением опухоли:

- 1) опухолевое поражение с числом очагов более трех,
- 2) цирроз печени класса C по классификации Чайлда – Пью;
- 3) диффузная гепатокарцинома или диссеминированный метастатический процесс;
- 4) опухолевый тромбоз воротной вены или ее ветвей;
- 5) выраженные нарушения коагулограммы с числом тромбоцитов менее $50000/\text{mm}^3$, протромбиновой активностью по Квику менее 40% ($\text{MHO} \geq 1.5$), $\text{АЧТВ} > 45$ сек.

Для лечения используется система экстракорпорального лечения JC (Chongqing HAIFU Technology Company, China) со встроенной ультразвуковой системой (Esaote, Genova, Italy) с диагностическим датчиком 2.5-3.5-MHz, расположенным внутри лечебной линзы. Лечебная линза имеет диаметр 15 см, фокусное расстояние линзы составляет 13.5-18 см, частота излучения 0.9 МГц. Перед процедурой проводится стандартное предоперационное обследование и

подготовка, направленная на уменьшение количества газа в кишечнике. Ультразвуковая абляция осуществляется под общей или эпидуральной анестезией, с целью иммобилизации, а также для обезболивания пациента. Общий наркоз проводится с применением эндотрахеальной интубации, что дает возможность фиксировать фазу вдоха или выдоха при лечении через межреберные промежутки опухолей, расположенных за ребрами. После начала наркоза пациент укладывается в необходимое для лечения положение (на живот или на правый бок) таким образом, чтобы кожа пациента в проекции зоны инсонации контактировала с дегазированной водой. Лечение проводится с ходом лучей в вертикальном направлении, срезами по 5 мм. Мощность излучения постепенно увеличивается, лечение проводится до появления изменений эхографической картины в серой шкале. Зона абляции при лечении злокачественной опухоли должна перекрывать края опухоли не менее чем на 1 см. Мощность излучения обычно составляет 160-250 Вт.

Для определения эффективности абляции через 2 недели после операции проводятся КТ- или МРТ-исследования с контрастным усилением. При выявлении при контрольной КТ или МРТ остаточных очагов накопления контраста в опухоли проводился второй сеанс HIFU через две недели после первого сеанса. Абляция считается полной в тех случаях, когда в опухоли отсутствует накопление контрастного препарата в ткани опухоли в раннюю и отсроченную фазы проведения КТ и МРТ с контрастированием. Оценка долгосрочных результатов опухолевой прогрессии производится по следующим параметрам: наличие или отсутствие локального рецидива, появление новых очагов, общей выживаемости. Ультразвуковая абляция сочетается со всеми видами системного и локального лечения.

Результаты: печень изначально стала объектом для изучения воздействия HIFU в многочисленных экспериментальных работах на животных [26,60-62]. Первую фазу клинических испытаний по лечению опухолей печени человека закончили специалисты Royal Marsden Hospital (Sutton, UK); в настоящее время там проходит II фаза клинических испытаний [63]. Лечение опухолей печени, включая гепатокарциному и метастатические опухоли, всегда осуществляется под ультразвуковым контролем (Рис.12). По данным гистологического исследования в опухолевой ткани развивается коагуляционный некроз [64].

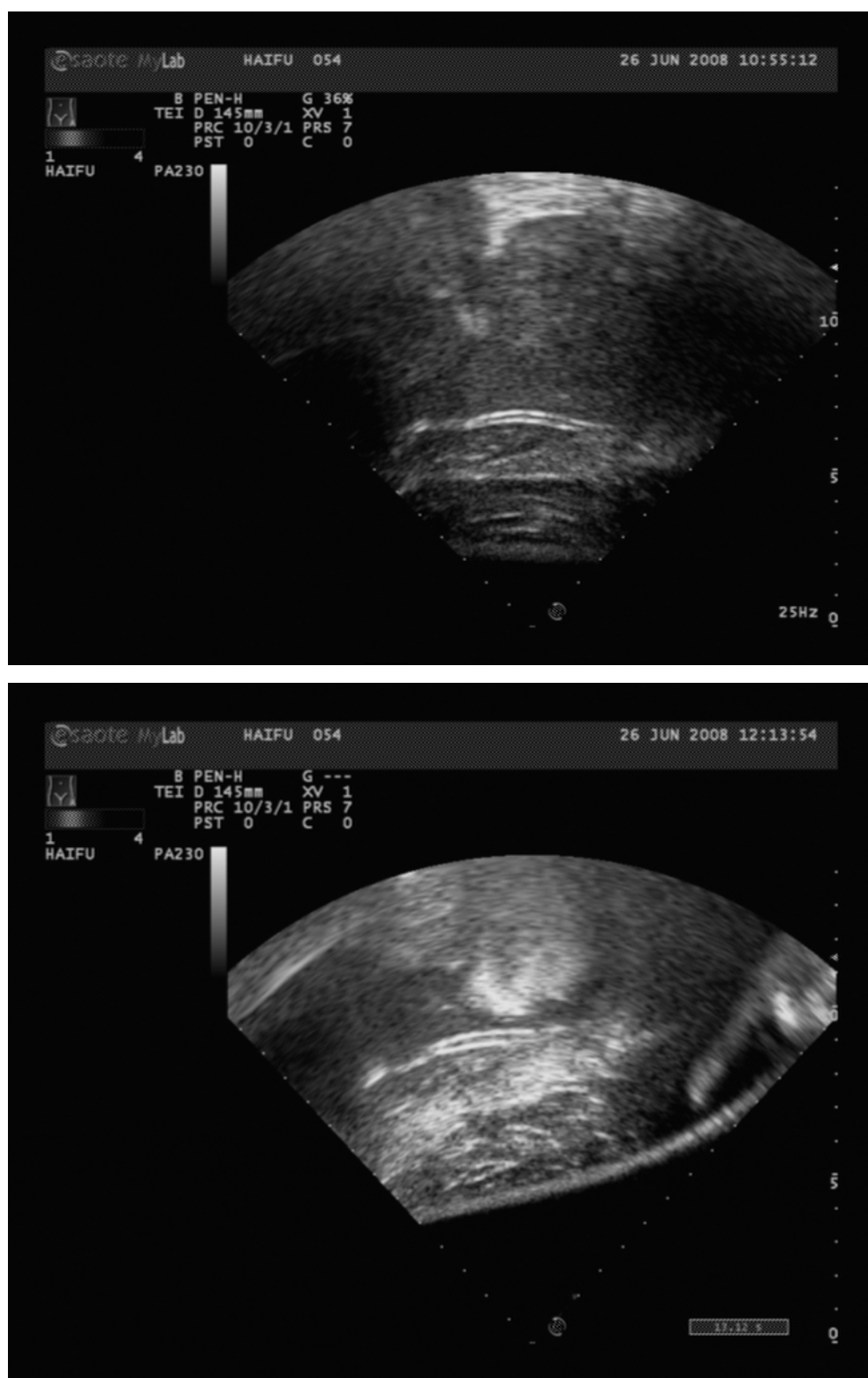


Рис. 12. А: Эхограмма метастаза печени до ультразвуковой абляции Б: После абляции в узле четко определяются изменения в серой шкале – зона некроза ограничена массивным гиперэхогенным ободком.

Наибольший опыт лечения накоплен в Китае. F. Wu et al сообщили о 68 пациентах с опухолями печени, успешно пролеченных HIFU. Во всех случаях (30 человек), когда опухоли после HIFU удалялись хирургическим путем, наблюдалась полная абляция [36]. В более поздние сроки были опубликованы данные о 474 пациентах с гепатоцеллюлярной карциномой,

которые получали курс лечения с помощью системы экстракорпорального лечения с ультразвуковым мониторингом (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China) [65]. При проведении контрольной МРТ с контрастированием через 1-2 недели после процедуры выявлялись отчетливые деструктивные изменения в опухоли. Общее время воздействия варьировало от 1 часа при наличии небольшой (не больше 2-х см), поверхностно расположенной опухоли до 5 часов при наличии опухоли 10 см в диаметре. Несмотря на большое количество пациентов, включенных в исследование, период наблюдения после лечения был весьма кратковременным, а последующее динамическое наблюдение не регулярным, поэтому пока можно говорить только об единичных случаях систематизированного динамического наблюдения. Более серьезные рандомизиро-ванные, контролируемые клинические испытания для сравнения эффективности лечения HIFU в сочетании с траскатетерной артериальной эмболизацией (ТАЭ) и изолирован-ного лечения ТАЭ были проведены также в Медицинском университете г. Чунцин (Китай) в группе из 50 пациентов с гепатокарциномой в IV А стадии [22]. Из них 26 пациентам была проведена только ТАЭ, остальным 24 пациентам после проведения ТАЭ в течение 2-4 недель проводилась ультразвуковая абляция. Диаметр опухоли варьировал от 4 до 14 см в диаметре (среднее значение 10.5 см). Серьезных осложнений после HIFU не отмечалось; при проведении МРТ в зоне абляции накопление парамагнитного вещества отсутствовало, в то время как у пациентов с изолированной ТАЭ определялось парциальное контрастирование. Шестимесячная выживаемость у пациентов с комбинированным лечением составила 85.4% и 13.2% в группе пациентов с изолированной ТАЭ, выживаемость 12 мес. 42.9% и 0% соответственно. Среднее значение редукции объема опухоли (в процентах от первичного объема) через 1, 3, 6 и 12 месяцев составила 28.6%, 35%, 50% и 50% у пациентов с комбинированным лечением, в то время как в группе с изолированной ТАЭ аналогичные показатели составили всего 4.8%, 7.7%, 10% и 0% ($P<0.01$) соответственно. Авторы делают обоснованные выводы, что комбинированное лечение ТАЭ и HIFU является оптимальным для лечения гепатокарциномы на поздних стадиях.

В одном из последних сообщений (2007 г.) приводится алгоритм лечения пациентов с гепатокарциномой, при этом была доказана эффективность лечения небольших гепатокарцином (до 5 см) с помощью только ультразвуковой абляции; для более крупных опухолей авторы считают оптимальным сочетанное лечение ультразвуковой абляции и ТАЭ [66].

Ультразвуковая абляция может использоваться для паллиативного лечения пациентов на поздних стадиях рака печени. Li et al [67] опубликовали данные о HIFU-терапии 100 пациентов, из них 62 – с первичным раком и 38 – с метастатическим поражением печени. После лечения HIFU клиническая симптоматика уменьшилась у 86.6% (71/82) больных. Асцит исчез у 6 больных и уровень альфа-фетопротеина снизился в 65.3% (32/49) случаев. Последующие МРТ и КТ с контрастным усилением показали наличие коагуляционного некроза и уменьшение или исчезновение перфузии в пролеченной опухолевой ткани.

Гепатокарцинома является одной из самых распространенных опухолей в мировой практике, однако наиболее вероятной причиной гибели пациентов являются метастазы в печень. В настоящее время только хирургическое лечение позволяет надеяться на излечение, хотя уровень 5-летней выживаемости после резекции печени по поводу метастазов составляет всего 25-30%. Поэтому совершенно оправдан интерес к ультразвуковой абляции лечения метастазов. Клинический опыт накапливается в Китае, клинические испытания проходят в настоящее время также в Англии. Проспективные, нерандомизированные клинические испытания, проведенные в Оксфорде, показали безопасность и эффективность лечения метастазов в печень [21,68]. Все 22 пациента были пролечены с помощью ультразвуковой абляции, двадцати пациентам проводились динамические исследования с целью оценки эффективности лечения (МРТ или УЗИ с контрастированием) либо гистологическое исследование. Сравнение кривых Каплана-Мейера показало большую эффективность данного метода по сравнению с открытым хирургическим лечением и минимально инвазивными вмешательствами. При гистологических исследованиях определялась термическая абляция во всех метастатических очагах [69].

Практически во всех исследованиях, связанных с ультразвуковой абляцией опухолей в печени, подчеркивается безопасность метода, однако процедура HIFU при лечении опухолей внутренних органов требует применения общей анестезии с целью иммобилизации. Среди побочных эффектов лечения опухолей внутренних органов описаны умеренная боль в месте абляции, различные кожные реакции (наиболее часто – в месте соприкосновения кожи с окружностью лечебного модуля) в виде очаговой гиперемии, отека кожи и подкожной клетчатки, ожогов 1 и 2 степени. Ожогов 3 степени не наблюдалось; у небольшого числа пациентов наблюдалась субфебрильная лихорадка, которая проходила самостоятельно в течение нескольких дней [59,70].

В исследовании европейских авторов оценивалась безопасность ультразвуковой абляции опухолей печени, интимно прилежащих к крупным сосудам. Авторы отметили, что при лечении 39 больных с 42 очагами в печени, расположенными рядом с крупными сосудами, не было отмечено ни одного случая повреждения сосудистой стенки [40,69].

В работе L. Zhang и соавт. (2008 г.) [40] приводятся данные 7-летнего исследования, целью которого являлась оценка безопасности ультразвуковой абляции опухолевых образований в печени, расположенных в непосредственной близости к магистральным сосудам печени, а также возможность полной абляции подобных опухолей. В исследование были включены 39 пациентов. Ультразвуковой абляции подвергались опухоли, расположенные рядом с нижней полой веной (НПВ), печеночными венами, портальной веной или ее основными ветвями. Расстояние между опухолью и сосудистыми стволами во всех случаях было менее 1 см. Для контроля эффективности абляции, оценки перфузии опухоли и визуализации магистральных сосудов использовалась МРТ с контрастным усилением. Ультразвуковая абляция была проведена 39 пациентам с 42 очагами в печени. Среднее значение максимального диаметра опухоли составило 7.4 ± 4.3 (1.5-22) см. Из 39 пациентов 23 пациента были лица мужского пола, 16 – женского. Средний возраст пациентов составил 53.2 года (25-77 года). Тридцать семь пациентов имели солитарные узлы, у одного пациента было пролечено два узла, у одного пациента – три узла гепатокарциномы. 19

опухолевых узлов располагались в правой доле печени, 18 – в левой доле печени, 5 опухолей выявлялись сразу в обеих долях. Из 42 пролеченных опухолей 25 опухолей прилежали к одному сосудистому стволу, 12 – к двум, 2 – сразу к трем, одна опухоль – к 4 сосудистым структурам. Полная абляция была получена в 21 случае из 42 за один сеанс HIFU. В остальных случаях за один сеанс была достигнута более чем 50% абляция. Остальные опухоли были пролечены за два сеанса. За период наблюдения с медианой в 23.8 ± 17.2 мес. не наблюдалось ни одного случая последствий повреждения магистрального сосуда. Удалось добиться полной абляции в тех случаях, когда опухоль располагалась близко к печеночным венам. Общая выживаемость за период в 1, 2, 3, 4 и 5 лет составила 75.8%, 63.6%, 49.8%, 31.8% и 31.8% соответственно. Результаты краткосрочного и долгосрочного наблюдения подтверждают полную безопасность ультразвуковой абляции опухолей, расположенных рядом с магистральными сосудами, что является важнейшим преимуществом данного метода перед другими методами локального контроля опухолевого роста.

В исследованиях последних лет описаний жизнеугрожающих осложнений (перфорации полых органов, кровотечения, формирования желчных затеков, абсцедирования) не наблюдалось. HIFU-абляция опухолей печени не сопровождалась нарушением витальных функций, органотоксичностью, повреждением рядом расположенных органов [40,68,69].

Таким образом, можно сделать вывод о высокой эффективности и безопасности HIFU в лечении первичных опухолей и метастатического поражения печени и наличии важных преимуществ данного вида лечения при сравнении с другими методами локального воздействия. На рис.13 представлены результаты полной абляции двух крупных нерезектабельных метастазов в печень.



Рис. 13. КТ метастазов в печени до (верхняя половина рисунка) и после (нижняя половина рисунка) ультразвуковой абляции. После абляции перфузия в очагах отсутствует [19] (с разрешения авторов).

Ультразвуковая абляция опухолей молочной железы

Возможность выявления раннего рака молочных желез с помощью маммографии и биопсии под контролем УЗИ и стереотаксической рентгеноскопии создало новые возможности лечения этого заболевания в странах Европы и США. Многоцентровые, рандомизированные клинические испытания убедительно доказали, что органосохраняющие операции при локализованном раке молочных желез так же эффективны, как и мастэктомия [53]. Пациентки с ранним раком груди в Западных странах в настоящее время предпочитают органосохраняющие операции. В этом плане интерес к HIFU как органосохраняющему методу лечения вполне оправдан.

В настоящее время ультразвуковая абляция используется для лечения узловой доброкачественной мастопатии (фиброаденомы) и рака молочных желез.

Показаниями к ультразвуковой абляции опухоли молочной железы являются с целью излечения:

- 1) желание женщины сохранить грудь;
- 2) периферический рак (опухоль должна быть расположена не ближе 2-х см от соска);
- 3) отсутствие инвазии кожи;
- 4) отсутствие мультифокального роста;
- 5) четкая визуализация границ опухоли.

Показанием для паллиативного лечения является рецидив опухоли в области грудной клетки, метастазы в другие органы, включая паренхиматозные органы, мягкие ткани, кости, за исключением костей черепа, позвоночника, таза.

Противопоказаниями к HIFU-лечению рака молочных желез являются:

- 1) мультифокальный рост;
- 2) расположение опухоли за соском;
- 3) диффузно-инфильтративные формы рака без четкой ультразвуковой визуализации опухолевого узла;
- 4) грубые фиброзно-рубцовые изменения кожи после высокодозной (более 70 Гр) лучевой терапии;
- 5) опухолевая инвазия кожи.

Лечение производится на аппарате для экстракорпорального лечения JC (Chongqing HAIFU Technology Company, China) с ультразвуковым наведением. Используется линза с фокусным расстоянием 13 см, диагностическим датчиком с частотой 7,5 МГц. Уровень мощности излучения обычно не превышает 180-250 Вт. Операция по лечению фиброаденом обычно проводится очень быстро (3-10 минут) только с применением седации (фентанилом и мидозаламом). Лечение злокачественных опухолей осуществляется под общим обезболиванием. Укладка пациентки осуществляется в положении лежа на животе или на боку при наличии опухоли в верхненаружных квадрантах. Зона абляции должна перекрыть края опухоли на 2 см. Поэтому сразу после абляции наблюдается увеличение опухолевого узла; полное рассасывание зоны некроза происходит постепенно, обычно через год после операции. Ультразвуковая абляция рака молочных желез, как правило, проводится в сочетании с химиотерапией,

лечением тамоксифеном и лимфодиссекцией. Контрольное исследование пациенток после HIFU-лечения проводится в сроки 6 и 12 месяцев после операции; далее – ежегодное стандартное обследование: клиническое обследование, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, сцинтиграфия (или SPECT-CT). Жизнеугрожающих осложнений, нарушения витальных функций не описано.

Результаты: в 2000 г. Gianfelice et al опубликовали предварительные результаты продолжающегося исследования об успешном лечении 20 пациенток с раком молочных желез I-II ст. Результаты контрольной столбиковой биопсии через 6 месяцев в 53% случаев были отрицательными. Пациентки, у которых определялись позитивные результаты биопсии, были пролечены повторно, и у 60% из них на момент написания статьи рецидива заболевания не было [72].

В Китае (Медицинский университет г. Чунцин) в 2003 г. были проведены рандомизированные клинические испытания (фаза II) HIFU-лечения уже под ультразвуковым наведением [73]. 48 женщин с верифицированным раком молочных желез (T1-2,N0-2,M0) были распределены в две группы. В контрольной группе пациенткам проводилась радикальная мастэктомия. В исследуемой группе пациенткам проводилась HIFU-абляция с последующей радикальной мастэктомией. Средний диаметр опухоли составил 3,1 см (разброс значений 2-4,7 см). Значительных побочных эффектов лечения не выявлялось. После процедуры определялась широкая абляция с захватом здоровой ткани вокруг опухоли на 1,5-2,2 см (Рис.14). При гистологическом исследовании из ткани опухоли после ультразвуковой абляции с последующей мастэктомией не был выделен антиген клеточной ядерной пролиферации, матричной металлопротеиназы-9, клеточного поверхностного антигена CD22v6 и erbB2 mRNA, определялось выраженное снижение уровня активности теломеразы. Это доказывало, что опухолевые клетки потеряли способность к пролиферации, инвазии, утратили свойство импортизации и метастазирования [50]. Авторами был сделан вывод, что ультразвуковая абляция является эффективным, безопасным методом лечения локализованного рака молочной железы.



Рис.14. Макропрепарат злокачественной опухоли молочной железы после абляции и расширенной резекции молочной железы. Опухоль «перекрыта» зоной абляции с захватом здоровой ткани на 2 см.

Окуно и соавт. [74] докладывали результаты ранних клинических испытаний HIFU с ультразвуковым наведением по поводу рецидива рака молочных желез (7 пациенток) и первичной опухоли без каких-либо предшествующих вмешательств (3 пациентки). 4 пациенткам проводился один сеанс ультразвуковой абляции, у 3 – два сеанса, у одной пациентки – 3 сеанса. При проведении МРТ и ПЭТ была доказана полная абляция у 9 пациенток и только у одной пациентки – частичная абляция.

В настоящее время большинство проводимых клинических испытаний по лечению рака молочных желез методом HIFU находятся на уровне I и II фазы. Однако недавно в Китае были получены первые долгосрочные результаты III фазы проспективных клинических испытаний [53].

Группа состояла из 22 пациенток. По клинико-морфологической классификации TNM у 4 пациенток определялась I стадия, у 17 пациенток – II стадия, у одной пациентки – IV стадия. Всем пациенткам была проведена ультразвуковая абляция. Диаметр опухоли составлял 2-4,8 мм (среднее значение 3,4 см). Всем пациенткам после проведения HIFU была проведена лимфодиссекция, химиотерапевтическое лечение, лучевая терапия, лечение тамоксифеном по показаниям. Серьезных осложнений ультразвуковой абляции

не отмечалось. После лечения методы визуализации подтверждали хороший лечебный эффект. Контрольная биопсия выявила коагуляционный некроз с последующим замещением фиброзной тканью. При медиане наблюдения в 54,8 месяца одна пациентка умерла, одна выбыла из исследования. У двух из 22 пациентов имел место локальный рецидив. Пятилетняя общая выживаемость и безрецидивная выживаемость составила 95% и 89% соответственно. Косметический эффект оценивался как хороший и превосходный у 94% пациенток (Рис.15). Авторами были сделан вывод о высокой эффективности, безопасности и доступности метода. Тем не менее, в ближайшем будущем ультразвуковая абляция рака молочных желез может оказать серьезную конкуренцию хирургическим видам лечения, так как является, как показывают результаты проведенных исследований, высокоэффективным органосохраняющим методом лечения.



Рис. 15. Молочная железа сразу после абляции опухоли. Признаки небольшого отека исчезнут в течение нескольких часов. С косметической точки зрения эффект превосходный.

Ультразвуковая абляция злокачественных опухолей костей и мягких тканей

Ультразвук не проводится через обычную костную ткань, так как практически полностью отражается от передней поверхности кости. Однако большинство остеосарком в силу своей высокой агрессивности не имеют значительной минерализации, характерной для нормальной костной ткани. Кроме того, злокачественные опухоли костной ткани обладают остеолитическими свойствами и могут разрушать окружающую нормальную костную ткань. Частичная или полная деструкция кортикального слоя дает возможность низкочастотному ультразвуку проникать через поврежденные остеогенные структуры в глубокие отделы кости, пораженные опухолевым процессом.

Среди опухолей костей одной из наиболее часто встречающихся опухолей является остеосаркома. Течение данного заболевания крайне агрессивно, и на момент установления диагноза часто имеются метастазы и микрофокусы отсева в кости. Основным методом лечения при остеосаркоме является хирургическое лечение с 5-летней выживаемостью 5-20%. Хирургическое вмешательство имеет высокий уровень осложнений, смертности, вызывает иммуносупрессию, что увеличивает риск опухолевой диссеминации. Восстановительный период достаточно продолжителен.

Комбинированное лечение, включающее органосохраняющее хирургическое лечение и химиотерапию, показало неплохие результаты, при этом сохраняется конечность, а показатели смертности не увеличиваются. Такое лечение в настоящее время стало стандартом для злокачественных опухолей костей нижних конечностей во многих странах Европы, Азии и США. Органосохраняющие операции проводятся в два этапа: первый – иссечение опухолевой ткани; второй – реконструкция кости. На втором этапе проводится имплантация искусственного протеза, аутологичной кости или костного трансплантата, а также собственной удаленной костной ткани, прошедшей экстракорпоральную дезактивацию различными методами (криовоздействием, микроволновым, ионизирующим излучением, воздействием высокого давления и т.д.). Процент осложнений подобных вмешательств достаточно высок и составляет 40-50%.

Высокотехнологичной альтернативой органосохраняющему комбинированному лечению, реально неинвазивным и безопасным является метод ультразвуковой абляции остеосаркомы [75-77].

Показания к ультразвуковой абляции: *Ультразвуковой абляции подлежат* морфологически подтвержденные (с помощью трепанобиопсии) первичные и вторичные опухоли трубчатых и плоских костей за исключением костей черепа, позвоночника, кистей у пациентов, предпочитающих органосохраняющее лечение. Полная абляция возможна при наличии II_а и II_б стадии, в некоторых случаях – III стадии, при условии возможности абляции костных очагов отсева с помощью HIFU. Паллиативное лечение с целью циторедукции проводится у пациентов с любой стадией процесса. Ультразвуковая абляция проводится также при рецидивах опухоли после неудачного хирургического или лучевого лечения.

Ультразвуковая абляция не рекомендуется детям и подросткам до 15 лет с незаконченным окостенением. Лечение не подлежат лица, у которых функция конечности после ультразвуковой абляции может быть заведомо хуже, чем функция протеза. Лечение не проводится при выраженном остеоллизе кости, несросшихся патологических переломах, вовлечении в опухолевый процесс магистральных сосудисто-нервных стволов, кожи и подкожной клетчатки. Лечение рецидивов после хирургического или лучевого лечения не проводится при наличии грубых рубцовых изменений кожи. После проведения неоадьювантной химиотерапии ультразвуковая абляция не проводится при наличии лейкопении с числом лейкоцитов менее $3,0 \times 10^9$ г/л.

Для лечения опухолей костной ткани и опухолей мягких тканей используется *аппарат для экстракорпорального лечения* (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China). Используется линза с фокусным расстоянием 13,5 см. Используется ультразвуковое наведение в режиме реального времени. Мощность излучения обычно не превышает 200-250 Вт. Чаще используется режим инсонации в виде линии или дорожки, что очень актуально при лечении протяженных опухолевых поражений. Края опухоли перекрывается зоной абляции на 1,5-2 см.

Предоперационное обследование и подготовка пациента аналогичны подготовке для оперативного лечения (бритье конечности, голод в день процедуры, стандартные лабораторные и функциональные тесты с контролем витальных функций, постановка уретрального катетера в день процедуры). С учетом специфики абляции высокоэнергетическим ультразвуком кроме лучевых исследований до операции производятся исследование функции суставов, пальпаторная оценка эластичности кожи. За день до операции проводится предварительная локализация, разметка опухоли, выбор акустического доступа на аппарате экстракорпорального лечения, а также формируются специальные пластиковые фиксаторы конечности для исключения патологических переломов кости с выраженным опухолевым остеоллизисом во время сеанса HIFU, а также защиты от повреждения связочного аппарата суставов. Стандартная неоадьювантная и адьювантная химиотерапия обычно проводится цисплатином, адриамицином, ифосфамидом, метатрексатом.

Обычное анестезиологическое пособие при ультразвуковой абляции костных опухолей – это пролонгированная эпидуральная анестезия (или блокада плечевого сплетения) с изолированным выключением сенсорных волокон. При лечении опухолей проксимальных отделов плеча, а также у детей применяется наркоз.

Укладка пациента соответствует принципам полипозиционного лечения (инсонация опухоли проводится из разных доступов с целью более полной абляции всего объема опухоли и сохранении вне зоны фокуса нервных стволов) и зависит от локализации опухоли.

Способы визуальной оценки эффективности ультразвуковой абляции. В целях оценки эффективности абляции до и после процедуры абляции используются методы анатомической визуализации (рентгенография, КТ, МРТ, эхография, дигитальная субтракционная ангиография), а также методы физиологической визуализации: остеосцинтиграфия или однофотонная эмиссионная компьютерная томография с использованием эритроцитов, меченных ^{99}Tc -MDP (SPECT/CT ^{99}Tc -MDP), ПЭТ/КТ. Эти методы дают точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, а также изменении размеров опухоли в процессе динамического наблюдения. КТ, МРТ

применяются для выявления легочных и печеночных метастазов, SPECT/CT $^{99}\text{mTc-MDP}$ чаще применяется для выявления костных метастатических очагов [78-81].

Сразу после сеанса HIFU в костной ткани отмечается значительное усиление кровотока, постепенно исчезающее в течение нескольких недель. Зоны усиления совпадают с зонами обширного некроза. Затем объем опухоли уменьшается или остается неизменным, а кровоснабжение опухоли значительно уменьшается или исчезает.

При рентгенографическом исследовании определяется уменьшение объема опухоли и появление кальцификации в опухоли. При проведении дигитальной субтракционной ангиографии накопление контраста и васкуляризация опухоли значительно снижается или не определяется совсем [78,79] (Рис.16) При сопоставлении морфологических данных с изменениями васкуляризации при DSA и SPECT/CT $^{99}\text{mTc-MDP}$ в зонах коагуляционного некроза определялось снижение или исчезновение накопления контрастного препарата или радионуклидного препарата (Рис.17).

Подобные изменения, как правило, выявляются после ультразвуковой абляции злокачественных опухолей костей, через 3-6 месяцев после лечения накопление радионуклидного препарата в пролеченных зонах вновь возобновляется, что обусловлено реваскуляризацией инактивированной костной ткани [79]. МРТ точно определяет локализацию, объем, контуры зоны абляции костной ткани, степень инактивации опухолевой ткани и наличие остаточной или рецидивной опухолевой ткани. После HIFU интенсивность очага в T1 ви и T2 ви уменьшается, и при введении Gd-DTPA не происходит накопления контрастного препарата в пролеченной зоне. Граница между пролеченной и интактной тканью характеризуется однородным усилением [80,81]. По имеющимся данным можно заключить, что SPECT/CT с $^{99}\text{mTc-MDP}$ и МРТ с контрастированием гадолиамидом являются методами наиболее точной оценки эффективности HIFU-абляции злокачественных опухолей костной ткани.

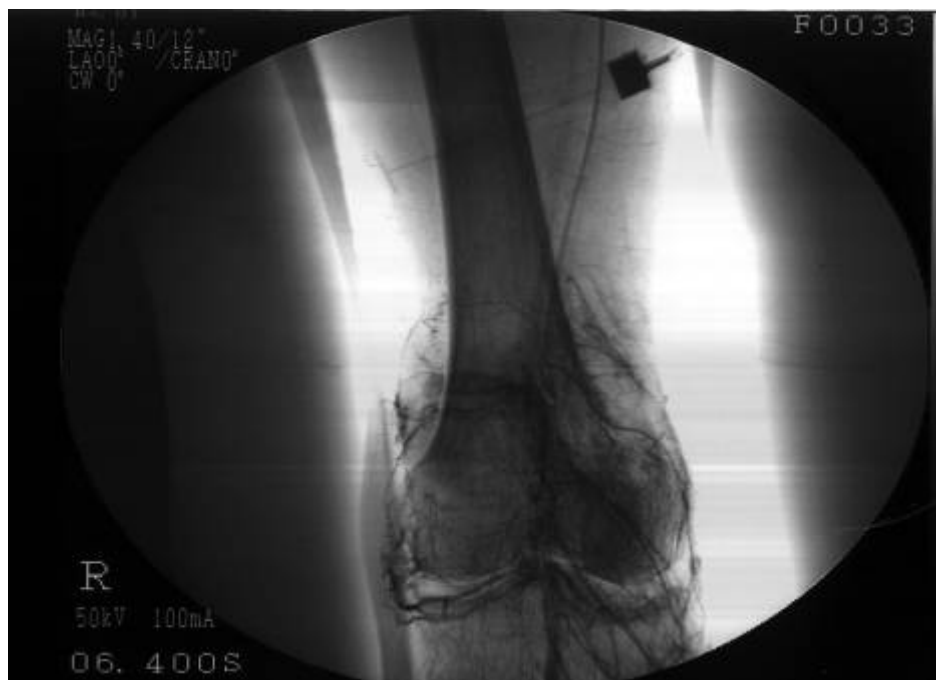


Рис. 16. Пациент М. с остеосаркомой нижней трети правого бедра. Дигитальная субтракционная ангиограмма остеосаркомы бедра до – (А) и после (Б) проведения ультразвуковой абляции.

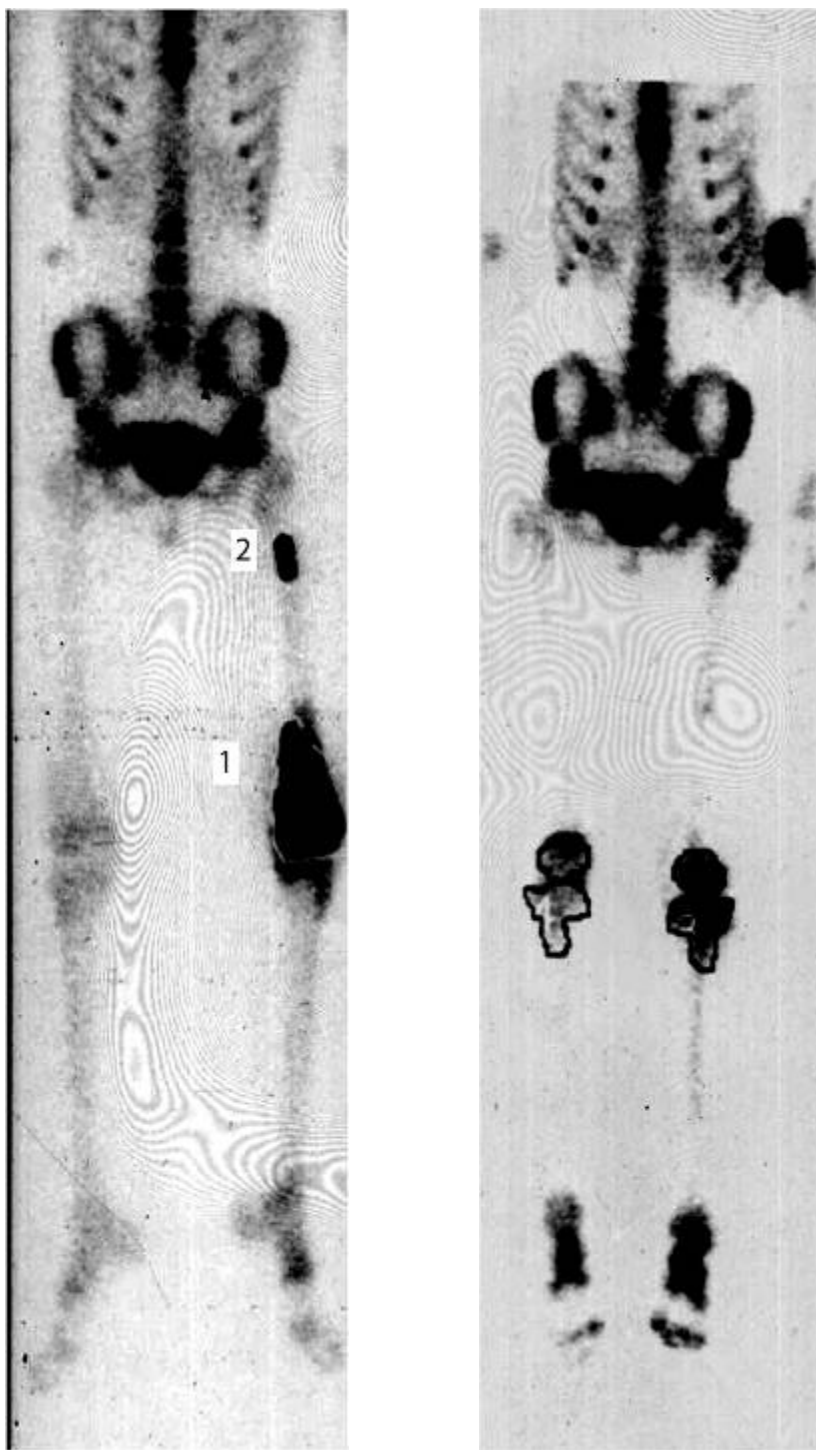


Рис. 17. Пациент М. с остеосаркомой нижней трети правого бедра. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT/CT с ^{99m}Tc -MDP) до – (А) и после (Б) ультразвуковой абляции остеосаркомы нижней трети правого бедра. Накопление радиофармпрепарата после абляции отсутствует.



***Рис.18.** Пациент М. через пять лет после ультразвуковой абляции остеосаркомы нижней трети правого бедра. Движения в коленном суставе в полном объеме.*

Результаты: в 2005 г F.Wu et al опубликовали результаты лечения 44 пациентов со злокачественными костными опухолями под ультразвуковым наведением [20]. Гистологические типы опухолей представлены в Таблице №1.

***Таблица 1.** Гистологические типы злокачественных костных опухолей в исследовании F. Wu et al (2005 г.)*

Гистологический тип	Количество наблюдений
Типичная остеосаркома	32
Остеосаркома, близкая к кортикальному слою	2
Параостальная остеосаркома	1
Хондросаркома	3
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1
Саркома Юнга	1
Злокачественная остеобластома	1
Злокачественная гигантоклеточная опухоль костной ткани (степень III)	1
Недифференцированная опухоль	2

У 34 пациентов со стадией II_b по Enneking ультразвуковая абляция проводилась в качестве органосохраняющей операции в комбинации с неoadъювантной химиотерапией. Оставшиеся десять пациентов с III_b (9 из них – с легочными метастазами) получали лечение с паллиативной целью. Размеры опухоли колебались в пределах от 5 до 46 см. При контрольной столбиковой биопсии гистоморфологическое исследование показало отчетливые признаки деструкции опухоли и замещения опухолевой ткани нормальной костной тканью. При сравнении изображений МРТ и сканирования костей до и после лечения в пролеченной опухоли определяется отчетливый коагуляционный некроз. При эхографии с цветовым картированием после HIFU полностью исчезал кровоток в опухоли. Медиана кривой Каплана-Мейера составила 23 месяца (от 10 до 40 месяцев). Общая выживаемость равнялась 85% (38/44). Один пациент со стадией II_b и пять пациентов со стадией III_b погибли от отдаленных метастазов. У пяти пациентов была произведена ампутация конечности из-за локального рецидива. Функция по Enneking у 20 пациентов составила более 20 баллов, 15-20 – у 14 пациентов и меньше 15 – у пяти пациентов. За период наблюдения после ультразвуковой абляции было зарегистрировано несколько осложнений, среди них: патологически переломы – у 3 пациентов, повреждение периферических нервных стволов – у 2 пациентов, тугоподвижность суставов – у одного пациента, эпифизарная сепарация – у одного пациента. Частота осложнений составила 18,2% [75].

Тем не менее, авторы исследования считают, что ультразвуковая абляция имеет меньшее количество осложнений, чем оперативное лечение, в большем объеме сохраняет функцию суставов и не создает раневых ворот для инфекции (Рис.18). По данным контрольной дигитальной субтракционной ангиографии после ультразвуковой абляции на фоне разрушения мельчайших опухолевых сосудов собственные сосуды более 2-х мм оставались интактными, что было крайне важно для реваскуляризации и восстановления инактивированной костной ткани. Авторы справедливо заключили, что HIFU является безопасным, эффективным, доступным методом выбора лечения пациентов со злокачественными опухолями костей (Рис.19).

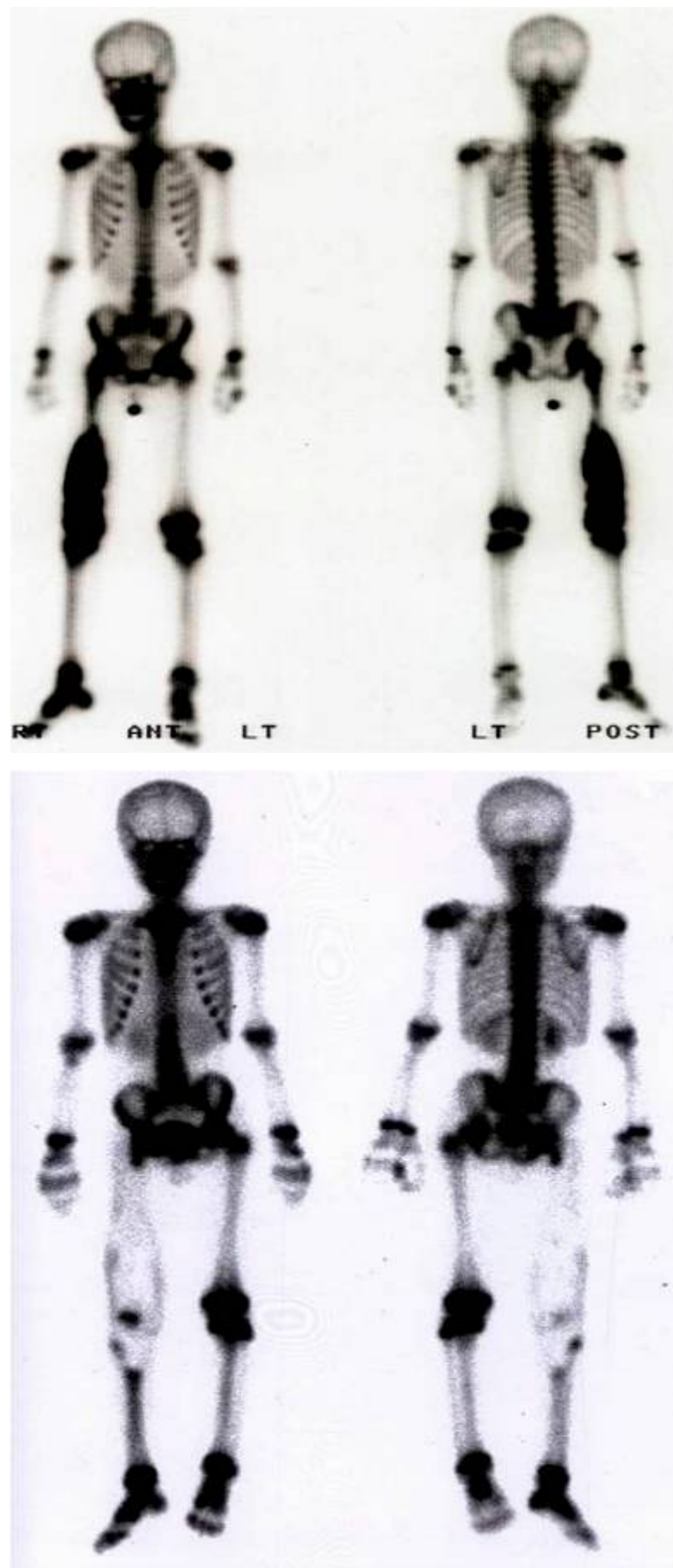


Рис. 19. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT/CT с ^{99m}Tc -MDP) до (А) и после (Б) ультразвуковой абляции очень крупной остеосаркомы правого бедра с очагом отсева в верхнюю треть бедренной кости. Ультразвуковой абляции подверглась практически вся бедренная кость с захватом самой опухоли, метастатического очага, здоровой ткани. Накопление радиофармпрепарата после абляции отсутствует.

Недавно были доложены результаты крупного нерандомизированного исследования, предпринятого с целью оценки эффективности ультразвуковой абляции, верифицированной с помощью трепанобиопсии остеосаркомы [17]. Среди них 57 пациентов с IIb стадией получали лечение HIFU в комбинации с неoadъювантной химиотерапией с целью сохранения органа. Оставшиеся 14 пациентов имели стадию IIIb и получали лечение в качестве паллиативной меры. Время наблюдения составило от 2 до 64 месяцев (медиана – 22 месяца). Общая выживаемость через год, два, три, четыре и пять лет составила 83.3%, 66.0%, 63.2 %, 59.0% и 59.0% соответственно. Выживаемость пациентов IIb стадии через год, два, три, четыре, пять лет составила 92.4%, 83.2%, 79.6%, 74.3% и 74.3 %, в то время как соответствующий показатель в группе больных со стадией IIIb через год, два и три года наблюдения составил всего 47.6%, 7.9%, 0% ($P<0.0001$). Авторы делают заключение о возможности применения HIFU в качестве органосохраняющего метода при наличии локализованной остеосаркомы.

HIFU с ультразвуковым наведением применялось также для лечения 18 пациентов с локальным рецидивом саркомы мягких тканей после хирургического вмешательства [56]. Размер опухоли колебался от 5.5 до 16 см в диаметре (среднее значение 8.6 см). Гистологически у 6 пациентов была выявлена липосаркома, у 2 – синовиальная саркома, у двух – фибросаркома, злокачественная периневральная опухоль также у двух пациентов, другие мягкотканые саркомы – у 5 пациентов. Время наблюдения за пациентами составило 11-39 месяцев (медиана 21 месяца). 16 пациентов были живы на момент написания статьи (общий уровень выживаемости 90%) и 2 пациента умерли от метастазов. Трем пациентам был проведен повторный сеанс ультразвуковой абляции по поводу местного рецидива после первого сеанса ультразвуковой абляции.

Эти предварительные результаты доказывают перспективность использования метода для лечения различных остеосарком и мягкотканых сарком методом ультразвуковой абляции.

Ультразвуковая абляция опухолей почек

Небольшое количество работ было посвящено изучению абляции доброкачественных и злокачественных опухолей почек у животных [82-85]; также немногочисленны опубликованные результаты клинических испытаний. Vallencien et al пролечили четырех пациентов с почечно-клеточным раком [86], однако во всех случаях имелись проблемы с ожогом кожи, а также определялся большой разброс значений объема некротизированной в результате абляции опухолевой ткани. Susani et al включили двух пациентов с одиночным опухолевым узлом в I фазу клинических испытаний [87]. Авторы сообщают о точном попадании в опухолевый узел, однако детального описания не приводят. В более позднем исследовании Daum et al создали 7 прижизненных очагов абляции четко размерами $0.5 \times 0.5 \text{ см}^2$ в двух свиных почках [88]. В I фазу клинических испытания Koehrmann et al в 24 почках произвели абляцию зон, достаточных для лечения одиночных опухолевых узлов. В данных зонах произошел коагуляционный некроз, который выявлялся при МРТ в течение 17 дней с последующим фиброзом зоны абляции. Данные зоны перестали выявляться спустя 9 месяцев от момента проведения HIFU [89].

Создается впечатление, что HIFU может стать реальной альтернативой хирургическому лечению опухолей почек. В настоящее время в Оксфорде проводятся клинические испытания с целью оценки эффективности подобного лечения системой экстракорпорального лечения HIFU (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HIFU Technology Company, China).

В Китае с паллиативной целью была пролечена группа из 13 пациентов с опухолью почки, включая 12 больных почечно-клеточным раком на поздней стадии и одного пациента с метастазом в почку рака толстой кишки [18]. У всех 13 пациентов лечение прошло без осложнений. У семи из восьми пациентов исчезла гематурия, у девяти из десяти пациентов исчез болевой синдром. Послеоперационные исследования с применением методов визуализации показали снижение или отсутствие перфузии ткани в зоне абляции и сморщивание опухоли (Рис.20). Из 13 пациентов 7 пациентов погибли (медиана выживаемости 14.1 месяца, разброс значений от 2 до 27 месяцев), остальные пациенты живы (медиана наблюдения 18,5 месяцев, разброс значений от 10 до 27 месяцев). Авторы делают вывод об эффективности и безопасности метода при лечении поздних стадий рака почки с паллиативной целью.

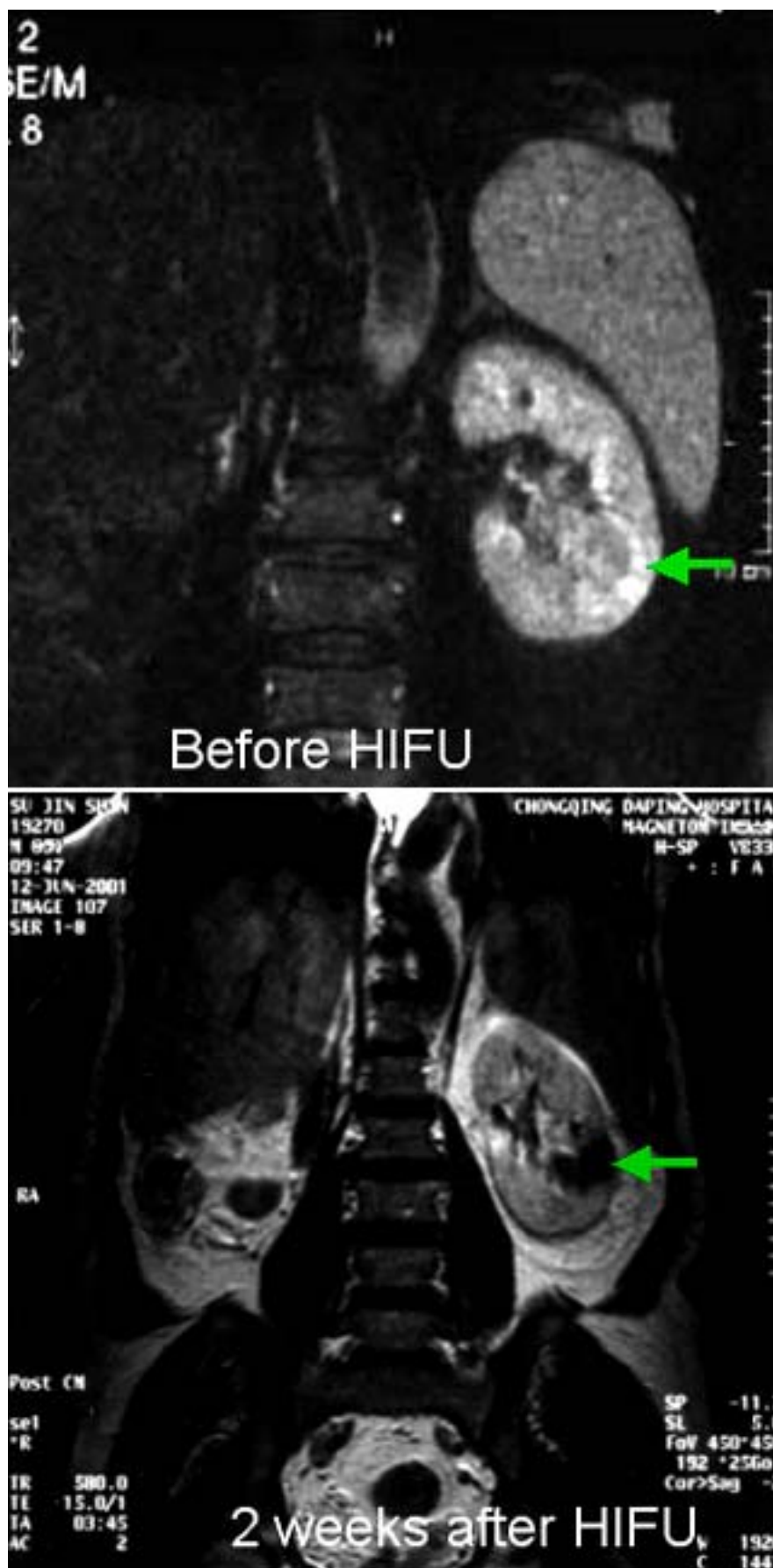


Рис.20. КТ опухоли почки до ультразвуковой абляции (верхняя часть рисунка) и после ультразвуковой абляции (нижняя часть рисунка). После абляции накопление контрастного препарата в ткани опухоли отсутствует, что говорит о гибели опухолевых клеток.

Ультразвуковая абляция опухолей поджелудочной железы

Только 10-20% процентов опухолей поджелудочной железы на момент постановки диагноза операбельны. 5-летняя выживаемость не превышает 10%. Поэтому чаще цели лечения рака поджелудочной железы являются паллиативными; это усилия, направленные улучшение качества жизни пациента. Пациенты с раком поджелудочной железы страдают от выраженных болей. Поэтому ультразвуковая абляция чаще проводится с целью уменьшения болевого синдрома и циторедукции с целью попытки увеличения продолжительности жизни. Ультразвуковая абляция проводится пациентам с нерезектабельной опухолью поджелудочной железы, продолжительность жизни которых составляет не менее 3-х месяцев, без явных признаков желтухи; опухоль должна хорошо визуализироваться, к ней должен определяться адекватный акустический доступ. Наличие акустического доступа определяется на этапе предварительного предоперационного планирования и разметки на машине экстракорпорального лечения. Соответственно, лечение противопоказано при отсутствии адекватной визуализации и акустического доступа на машине, при наличии раковой кахексии, желтухи у пациента, признаков прорастания опухоли в верхнебрыжеечную артерию и вену, в полые органы, предполагаемой продолжительности жизни менее 3-х месяцев. Ультразвуковая абляция сочетается со всеми видами системного лечения. Проводится стандартное предоперационное обследование, включающее биохимическое обследование, КТ или МРТ с контрастированием, ультразвуковое исследование с доплерографией мезентериальных сосудов. Для предупреждения инфекционных осложнений за три дня до процедуры назначаются антибиотики. Подготовка к лечению направлена на уменьшения количества газа в кишечнике (диета с ограничением клетчатки, очистительные клизмы накануне и в день операции). При необходимости создания акустического окна производится постановка желудочного зонда с введением дегазированной жидкости. Положение пациента лежа на животе. Операция проводится под наркозом, реже только с использованием седативных препаратов. Режим инсонации: точечный или линейный с толщиной срезов 5 мм. Используется линза с фокусным расстоянием 13,5 см, частотой 0,9 МГц. Уровень

применяемой энергии в среднем 160-189 Вт. Относительно частым осложнением являются ожоги кожи 1-2 ст. Редким осложнением – перфорация полого органа при интимном прилегании опухоли к кишке (прорастание опухоли в полый орган является противопоказанием к операции).

Результаты: F. Wu et al приводят результаты лечения 8 пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы с паллиативной целью [19]. Размеры опухоли колебались от 4,5 до 8 см (среднее значение 5.89 см). Опухоли локализовались преимущественно в области тела и хвоста поджелудочной железы. После HIFU у всех пациентов исчезли боли в области живота и поясничной области, связанные с распространением опухолевого процесса. Последующие контрастные исследования показали отсутствие перфузии пролеченной опухолевой ткани, уменьшение объема опухоли, рубцовые изменения в зоне абляции (Рис.21). Четыре из восьми пациентов погибли (медиана выживаемости составила 11.2 месяца, разброс значений 2-17 месяца), четыре пациента живы с медианой наблюдения в 11.5 месяцев (разброс значений 9-16 месяцев). Авторы делают вывод об эффективности и безопасности метода при лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы.

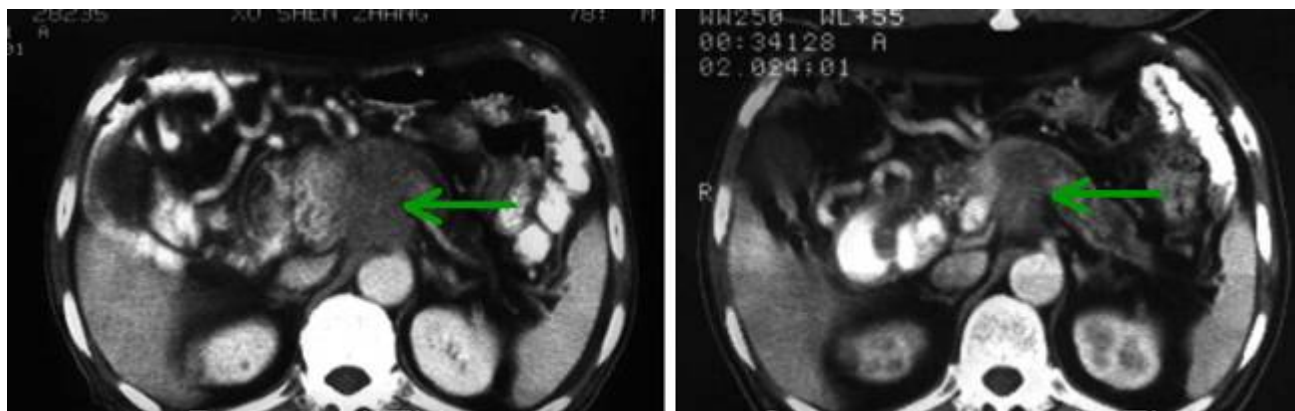


Рис. 21. КТ нерезектабельной опухоли поджелудочной железы до ультразвуковой абляции (левая часть рисунка) и после ультразвуковой абляции (правая часть рисунка). После абляции отмечается значительное уменьшение объема опухолевой массы. У пациента после абляции исчез тяжелый болевой синдром [19] (С разрешения авторов).

В 2007 г. корейские авторы у большей группы пациентов (18 человек) с неоперабельным раком поджелудочной железы исследовали возможность применения и безопасность метода. При контрольном ультразвуковом исследовании после абляции 89% опухолей поджелудочной железы стали

гиперэхогенными, полный некроз при МРТ отмечался в 79% случаев. Уменьшение опистрезистентных болей, связанных с распространенным опухолевым процессом, отмечали 89% пациентов. В течение 24 недель наблюдения у 10 пациентов признаков роста пролеченной опухоли не отмечалось. Серьезных осложнений ультразвуковой абляции зарегистрировано не было [90].

Весьма неожиданными оказались приводимые китайскими авторами данные о возможности и безопасности проведения процедуры HIFU-абляции опухоли при наличии в холедохе металлического стента, установленного с целью декомпрессии желчных путей при механической желтухе. Авторы доказали эффективность и безопасность HIFU-лечения 8 пациентов на фоне установленного в холедох расширяющегося под воздействием тепла металлического стента из титано-никелевого сплава [91].

Таким образом, ультразвуковая абляция является перспективным методом локального контроля нерезектабельных опухолей поджелудочной железы и, несмотря на особую деликатность, которая требуется при лечении данного органа, не имеющим серьезных осложнений.

Ультразвуковая абляция рака предстательной железы

Основными методами выбора лечения локализованного рака простаты являются радикальная простатэктомия и дистанционная лучевая терапия. Общеизвестным является факт, что высокие показатели хирургической летальности делают неоправданным оперативное лечение у лиц с предполагаемой продолжительностью жизни менее чем в 10 лет.

Брахитерапия и криотерапия являются методами выбора, однако они широко не используются. Одним из основных недостатков этих видов локального лечения является невозможность лечения местных рецидивов.

Впервые о возможности полной абляции опухоли сообщал в своих работах Madersbacher в 1995 г. [92]. Технология лечения развивалась, время проведения процедуры уменьшалось при переходе от лечения самой опухоли к абляции железы целиком [93,94], эффективность лечения по мере накопления опыта увеличивалась [95,96]. Лечение проводится с помощью специальных систем с

трансректальными датчиками с коротким фокусным расстоянием и небольшой энергией излучения. Критериями отбора к проведению абляции являются: стадия рака не более IIb, уровень сывороточного ПСА не выше 15 нг/мл и сумма Глисона по результатам мультифокальной биопсии не выше 7. Критериями эффективности лечения рака признаны отрицательные результаты биопсии и сохранение надира ПСА.

Среднесрочные результаты исследования приводятся в работах Chaussy и Thüroff [97] и Gelet et al [98]. Самые полные европейские данные (свыше 2000 пациентов) приводятся в работах С. Chaussy в 2002 г. [99] (Таблица №2). По данным последнего автора отрицательные результаты контрольной биопсии через год после процедуры HIFU были получены в 87.2% случаев, и уровень ПСА сохранялся на наименьшем после ультразвуковой абляции уровне в течение 1 года у 84.1% пациентов.

Подробный анализ осложнений был проведен Chaussy и Thüroff [97] за три года наблюдения в группе из 315 пациентов. По самым последним данным в 13% случаев наблюдалось стрессовое недержание мочи (однако III степень только в 1% наблюдений), эректильная дисфункция в 22% случаев, в 5% – инфекционные осложнения, если перед HIFU проводилась ограниченная трансуретральная резекция (ТУР). ТУР перед HIFU в настоящее время является стандартной процедурой в Европе. ТУР проводится с целью уменьшения объема железы, а также для снижения риска острой задержки мочи и инфекционных осложнений после HIFU. Если ТУР и HIFU проводятся за один сеанс, длительность процедуры составляет обычно 2-3 часа.

Во всех исследованиях не наблюдалось случаев интра- и периоперационной смертности, не возникало необходимости в экстренной хирургической ревизии и гемотрансфузии.

Основные результаты по лечению рака предстательной железы приводятся в Таблице 2.

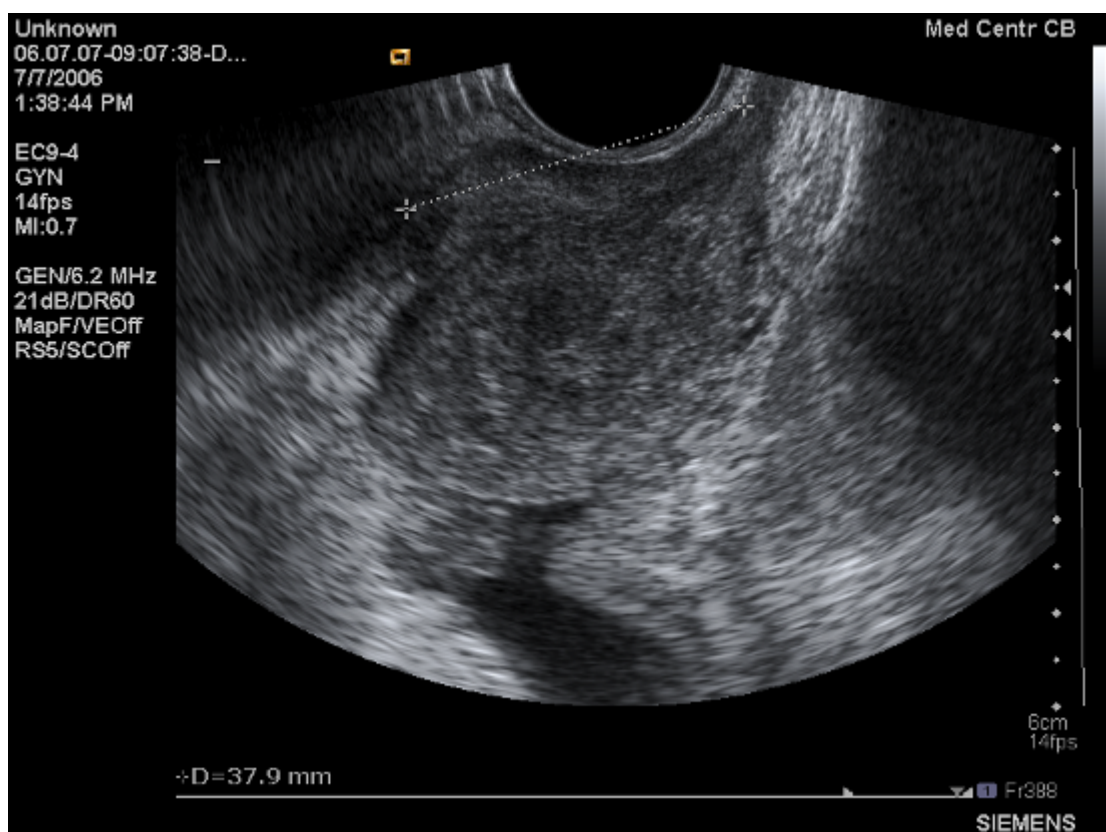
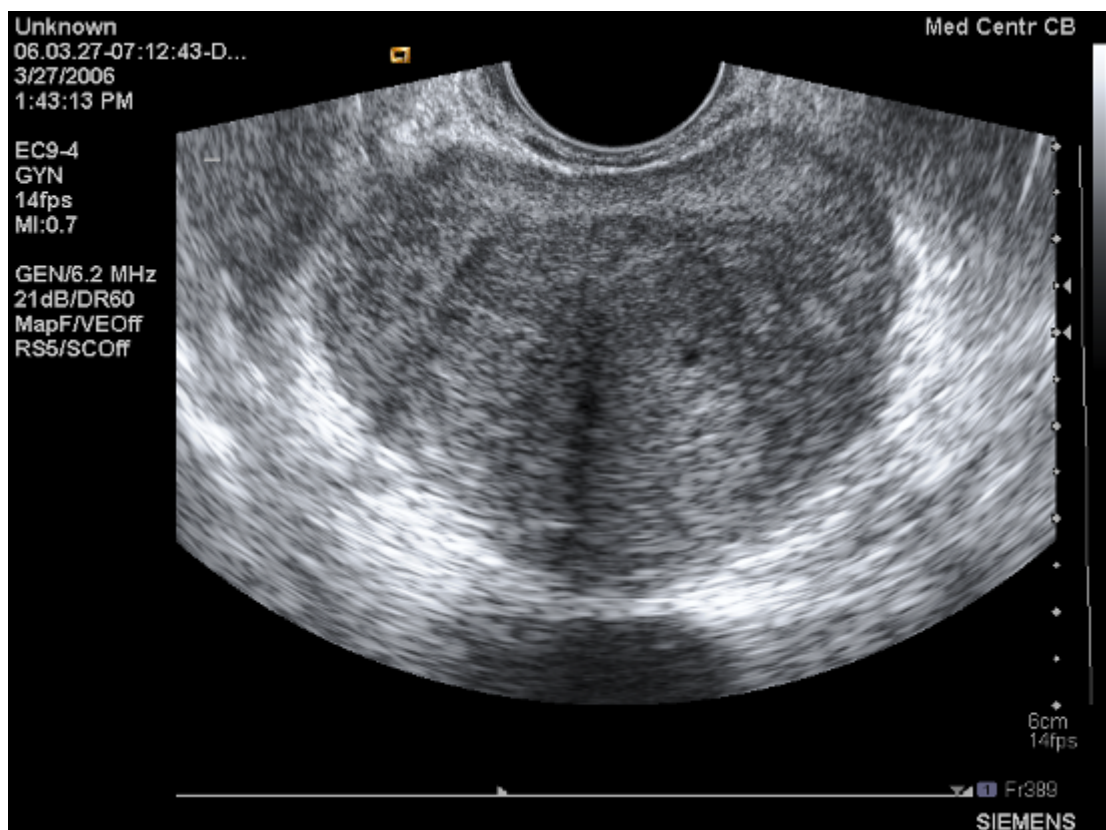
Таблица 2. Суммарные данные европейских исследований по лечению локализованного рака предстательной железы с 1996 по 2002 годы (C. Chaussy [99])

Авторы	Кол-во пациентов	% негативных биопсий	Надир ПСА<4 нг/мл	Надир ПСА<1 нг/мл	Локальный контроль	Период наблюдения
Gelet et al (1996)	14	50	85	50	50	8
Thüroff & Chaussy (1998)	55	64.5	80		97.2	12
Beerlage et al (1999)	111	68	91	55	94	
Vallancien et al (1999)	272	72	91	77	>70	1-60
Gelet et al (2000)	82	78	83	56	86	3-68
Chaussy et al (2002)	> 2000	88,9 92.1 (низкий риск) 86.4 (средний) 82.1 (высокий)	97	61	77.5 (клин. ремиссия)	7-8 лет

В 2007 г. на 7 международном симпозиуме по терапевтическому ультразвуку (Сеул, 2007 г.) были приведены результаты долгосрочных международных многоцентровых исследований с 8-летним периодом наблюдения. По результатам этого исследования в группе пациентов с локализованным раком (T1-T2NxMo) с низким и умеренным онкологическим риском (ПСА<15 нг/мл, сумма Глисона ≤ 7) общая выживаемость после лечения HIFU составляет 83%, канцероспецифическая выживаемость – 98%; процент отрицательных биопсий через 3 месяца после HIFU-абляции составил 86.4%, надир ПСА $\leq 0,5$ нг/мл наблюдался у 68.4% пациентов. Авторы сообщают о превосходной канцероспецифической выживаемости без применения адъювантной терапии в 79% случаев за весь 8-летний период наблюдений [100].

Результаты вполне сопоставимы с результатами долгосрочных наблюдений после радикальной простатэктомии или сочетанной брахи- и дистанционной лучевой терапии. Так, в группе пациентов с высоким риском рецидива 10-летняя выживаемость после радикальной простатэктомии без клинических проявлений болезни составила 58%; 8-летняя выживаемость после сочетанной брахи- и дистанционной лучевой терапии – 74.5% [101].

В настоящее время HIFU рассматривается в качестве метода выбора лечения в тех случаях, когда при наличии локализованного рака предстательной железы хирургическое лечение не показано, а также при рецидивах рака после открытого хирургического вмешательства или после лучевой терапии (Рис.22).



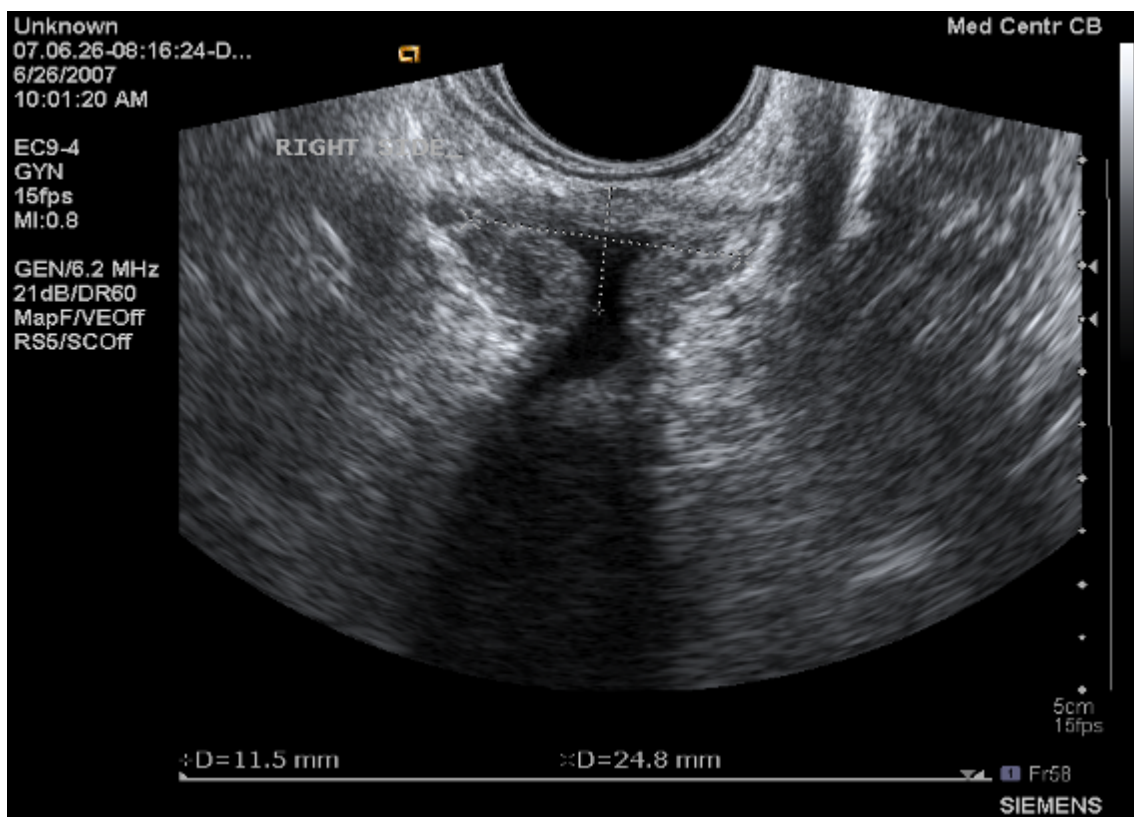


Рис. 22 Эхограмма пациента с раком предстательной железы до (А и Б) и после (В и Г) ультразвуковой абляции. А и В – предстательная железа представлена в поперечных срезах, В и Г – в продольных срезах. После предварительной трансуретральной резекции и абляции железы объем железы уменьшился до 6 куб.см. Эхогенность ткани резко повышена. При повторных столбиковых биопсиях была получена только фиброзно-измененная ткань, клеток опухоли выявлено не было.

Ультразвуковая абляция опухолей мочевого пузыря

В настоящее время проводится изучение возможностей экстракорпорального HIFU в лечении поверхностно расположенных опухолей мочевого пузыря. В настоящее время динамическое наблюдение включает регулярное цистоскопическое обследование и немедленное лечение. Сочетание УЗИ с ультразвуковой абляцией опухоли может стать реальной альтернативой цистоскопическому мониторингу и лечению [102].

Так, Vallancien et al опубликовали результаты лечения 5 пациентов с опухолями мочевого пузыря [103]. В этом исследовании параллельно проводилось цистоскопическое обследование, при котором в двух случаях было зафиксировано исчезновение опухолей, а в остальных – некротические изменения в опухолевой ткани. Эти же авторы позже опубликовали данные II фазы клинических испытаний 25 пациентов с высокодифференцированными, поверхностно расположенными опухолями мочевого пузыря. Только в одном случае наблюдались рецидивные папиллярные разрастания, определяемые при УЗИ [104]. У 67% не наблюдалось рецидива в течение года; за период наблюдения от 3 до 21 месяца не было выявлено признаков инвазии или метастазирования. Хотя по сравнению с традиционным лечением процедура абляции имеет большую продолжительность и требует проведения обезболивания, тем не менее, она может быть применима для локального контроля роста опухоли при крупных нерезектабельных опухолях в сочетании с небольшими дозами дистанционного облучения [105] или лечения раннего рака у людей с сопутствующими тяжелыми заболеваниями, которые по соматическому статусу не перенесут оперативное вмешательство [106].

Ультразвуковая абляция миомы матки

Ультразвуковая абляция миомы матки показана женщинам, желающим сохранить матку, а также при наличии высокого риска хирургического лечения. Минимальный диаметр узла, который можно пролечить с помощью HIFU, составляет 1 см. Абляции не подлежат субсерозные узлы на тонкой ножке, а также узлы по задней стенке матки диаметром менее 3.5 см, узлы шейки матки. Абляция не может быть проведена женщинам с грубыми фиброзно-рубцовыми

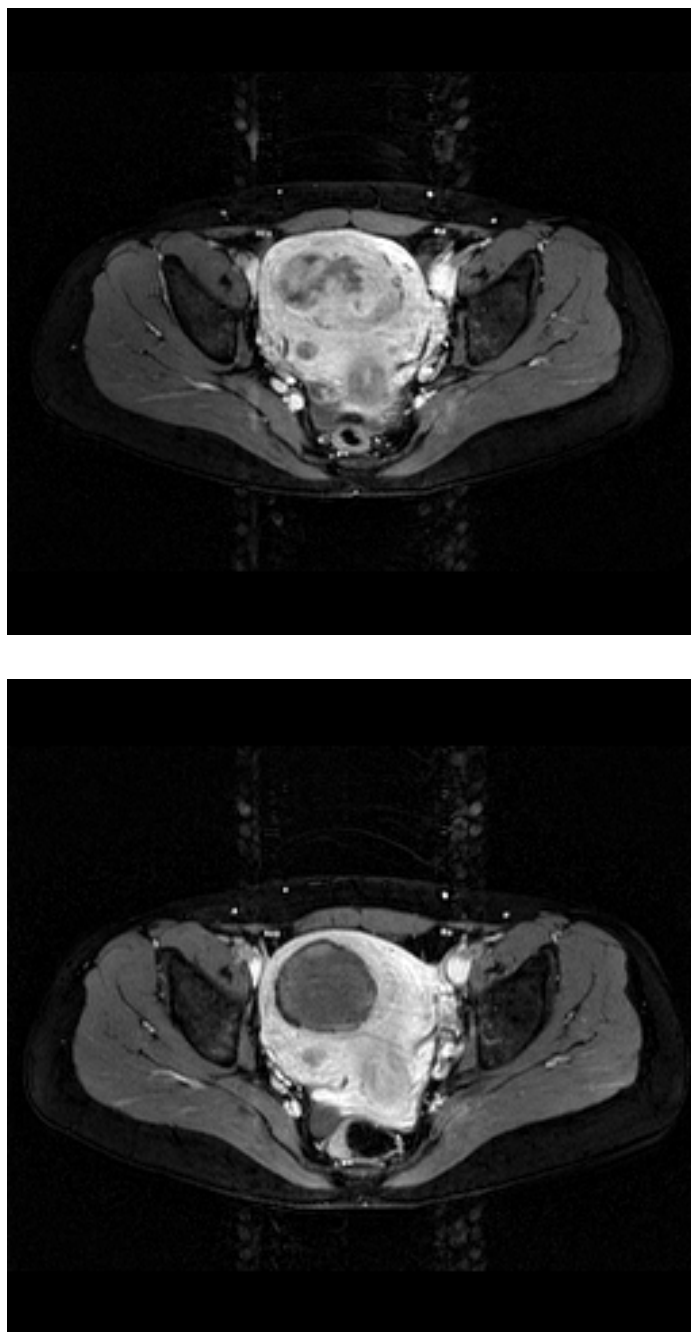
изменениями кожи нижней части живота (грубые послеоперационные рубцы или фиброз после проведения высокодозной лучевой терапии), выраженный спаечный процесс с наличием спаек с кишечником, подозрение на наличие злокачественного процесса матки или придатков. Временными противопоказаниями могут являться инфекционные заболевания органов малого таза, внутриматочные контрацептивы, ожирение III-IV ст.

Процедура предоперационного обследования включает стандартный перечень исследований и анализов для хирургического лечения в условиях гинекологического отделения. Подготовка пациентки направлена на уменьшения количества газа в кишечнике (прием полужидкой пищи в течение трех дней до операции, отказ от продуктов, содержащих грубую клетчатку); за два дня до операции назначается превентивная антибиотикотерапия. Накануне и в день операции проводятся очистительные клизмы.

Лечение проводится на аппаратах с ультразвуковым наведением (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China), либо с магнитно-резонансным наведением (ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics, Ltd., Haifa, Israel). Режим инсонации точечный, уровень интенсивности излучения от 180 до 400 Вт.

Процедура абляции миомы матки требует минимальной анальгезии и седации. Серьезных осложнений не наблюдается. Поэтому лечение может проводиться в амбулаторных условиях. Методами оценки эффективности являются ультразвуковое исследование с доплерографией и МРТ с контрастным усилением (Рис.23).

Результаты: Hindley et al [57] проводили ультразвуковую абляцию с ультразвуковым наведением и магнитно-резонансным контролем 109 пациенткам с миомой матки в соответствии с протоколом третьей фазы многоцентровых клинических испытаний. Через шесть месяцев после сеанса абляции средний объем узлов уменьшился на 13.5%. У 79.3% женщин отмечалось уменьшение клинических проявлений миомы матки. Авторы в своем исследовании получили корреляцию между объемом абляции и уменьшением клинической симптоматики.



***Рис. 23.** Крупный солитарный узел миомы, накапливающий контраст, при МРТ до проведения ультразвуковой абляции Б. Полное отсутствие накопления контраста после абляции (исследование проведено через две недели после HIFU).*

В исследовании китайских авторов, проводивших абляцию крупных (до 9 см) миоматозных узлов, наблюдалось более значительное уменьшение объема миоматозных узлов через 6 месяцев наблюдения – в среднем на 56% по сравнению с изначальным объемом [107]. Средний объем некротизированной после абляции ткани составил 88% от первичного.

Zhou et al [108] проводили определение эффективности и безопасности HIFU с ультразвуковым наведением в группе из 16 пациенток с миомой матки. Клинические симптомы, такие как меноррагия и тазовые боли, исчезли у 12

пациенток. Последующее МРТ с контрастным усилением и цветное доплеровское картирование продемонстрировали уменьшение снижения перфузии и образование рубцов в пролеченной ткани у 14 из 16 пациенток. У четырех пациенток наблюдалось симптомы раздражения седалищного нерва, которые исчезли в течение короткого времени, включая полное восстановление чувствительности и двигательной активности в области ягодиц и нижней конечности.

При лечении миоматозных узлов обычно применяется нейролептанальгезия и седативные препараты. Японские авторы занимались изучением субъективной переносимости процедуры пациентками. Из 76 пролеченных пациенток с внутривенной анестезии пентазоцином и пероральными анксиолитиками 8 пациенток отмечали кратковременную (в течение 1-2 сек. инсонации) небольшую или умеренно выраженную боль. В 59% случаев пациентки ощущали тепло или кратковременное жжение в области кожных покровов, в 54% случаев – низкой или средней интенсивности боль в нижней части живота, в спине – в 60%, в ногах – в 52% случаев. Тем не менее, при последующем опросе 87% пациенток отметили, что будут рекомендовать ультразвуковую абляцию своим знакомым и друзьям.

В самых последних исследованиях китайских авторов при использовании усовершенствованного лечебного датчика системы HAIFU (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China) авторы доложили, что в проведении анальгезии необходимости вообще не возникало [109].

В медицинском центре Банка России с июня по сентябрь 2008 г. было проведено 16 операций ультразвуковой абляции миомы матки и узловой формы аденомиоза (27 узлов). Разброс значений максимального диаметра узловых образований в матке составил 14-101 мм (48.6 ± 24.7 мм). Все образования были пролечены за один сеанс. Максимально за один сеанс было пролечено 4 узла. В двух случаях были пролечены субмукозные узлы, в остальных случаях – интерстициальные и субсерозные узлы самой разнообразной локализации. Процент абляции узловых образований матки составил $63.7 \pm 25.1\%$. Все процедуры ультразвуковой абляции были проведены без осложнений.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ

Самые первые клинические исследования ультразвуковой абляции были проведены в области нейрохирургии, однако, хотя и было пролечено около 200 пациентов с болезнью Паркинсона, использование метода было ограничено отсутствием адекватной визуализации и отчасти необходимостью проведения краниотомии с целью создания акустического окна. Интерес к методу возродился несколько лет назад, когда Hynynen и Jolesz продемонстрировали способность ультразвука проникать через интактные кости черепа. Авторы использовали фазовую коррекцию для компенсации затухания ультразвука при прохождении через костную ткань [110]. В последнее время методика возродилась с использованием широкополосного фазированного датчика при работе на участках черепной коробки с тонкой костью, обозначилась возможность применения и показания HIFU в нейрохирургическом лечении [111,112]. Наиболее свежей разработкой является сочетание HIFU с эндоскопическими методами [113] и работа продолжается в этом направлении.

Вне сферы онкологии можно использовать HIFU в целях остановки кровотечений из органов и сосудов; разработка подобных устройств в настоящее время находится в заключительной стадии [114,115]. Намечается также прорыв в области клинического применения HIFU в сочетании с молекулярными биотехнологиями с целью стимуляции противоопухолевого иммунитета. Кроме того, имеются разработки по использованию HIFU в качестве средства прицельной генной терапии или химиотерапии опухоли через механизм кавитационного разрушения нагруженных ДНК микропузырьков контрастного вещества в процессе инсонации непосредственно в опухолевой ткани [61].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метод ультразвуковой абляции, как и хирургическая операция, относится к локальным видам лечения. В отличие от хирургических и других малоинвазивных методов (радиочастотной, крио-лазерной абляции) HIFU-абляция происходит без нарушения целостности кожных покровов и повреждения мягких тканей рядом с опухолью, т.е. является единственным неинвазивным методом. В отличие от других малоинвазивных видов абляции, при которых происходит естественное рассеивание энергии пропорционально удалению от проводника, введенного в центр опухоли, HIFU не имеет ограничений по размеру опухоли. Метод безопасен, имеет, безусловно, меньшее число осложнений, чем хирургическое лечение. В процессе лечения имеется реальная возможность контроля процедуры. Лечение не зависит от гистологического строения опухоли, не является специфичным (как, например, химиотерапия), не увеличивает риск метастазирования, может проводиться с целью полного излечения, а также в паллиативных целях, после неудачного хирургического или другого вида лечения. В результате особенностей биологического воздействия HIFU не существует опасности перелечить опухоль, сеанс HIFU может повторяться несколько раз. Ограничениями метода при лечении внутренних органов являются необходимость общей анестезии с целью иммобилизации, большая продолжительность процедуры при крупных опухолях, зависимость от глубины расположения органа и опухоли, наличия акустического окна. Побочные эффекты ультразвуковой абляции минимальны. В основном это локальная боль, отек, различные кожные реакции.

С развитием технологии HIFU, накоплении клинического опыта, при получении результатов долгосрочных исследований во всех областях применения, разработки специальных алгоритмов сочетанного лечения в применении с методами системного воздействия ультразвуковой абляции может составить реальную конкуренцию традиционному хирургическому лечению.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol* 1948;1:93-122.
2. Vogl TJ, Helmberger TK, Mack MG, Reiser MF (eds) Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology. 2008, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York pp 258.
3. Kennedy JE, ter Haar GR, Cranston D. High Intensity Focused Ultrasound: surgery of the future? *Brit J Radiol*, 2003, 76;590-599.
4. Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol* 1942; V.26. p179-193.
5. Fry FJ., Mosberg WH, Barnard JW, et al. Production of focal destructive lesions in central nervous system with ultrasound. *J Neurosurg* 1954; 11 p. 471-478.
6. Ballantine HT, Bell E, Manlapaz J. Progress and problems in the neurological application of focused ultrasound. *J Neurosurg* 1960;17:858-76.
7. Warwick R, Pond JB. Trackless lesions in nervous tissues produced by HIFU (high-intensity mechanical waves). *J Anat* 1968;102:387- 405.
8. Lele PP. Concurrent detection of the production of ultrasonic lesions. *Med Biol Eng* 1966; 4:451-6.
9. Lele PP. Production of deep focal lesions by focused ultrasound-current status. *Ultrasonics* 1967;5:105-12.
10. Burov AK. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl Akad Nauk SSSR* 1956;106:239-41.
11. Taylor KJW, Connolly CC. Differing hepatic lesions caused by the same dose of ultrasound. *J Pathol* 1969; 98:291-3.
12. Bamber JC, Hill CR. Ultrasonic attenuation and propagation speed in mammalian tissues as a function of temperature. *Ultrasound Med Biol* 1979;5:149-57.
13. Frizzell LA. Threshold dosages for damage to mammalian liver by high-intensity focused ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Cont* 1988;35:578-81.
14. Linke CA, Carstensen EL, Frizzell LA, Elbodawi A, Fridd CW. Localised tissue destruction by high-intensity focused ultrasound. *Arch Surg* 1973;107:887-91.
15. Fry FJ, Johnson LK. Tumor irradiation with intense ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1978;4:337-41. Goss SA, Fry FJ. The effects of high-intensity ultrasonic irradiation on tumour growth. *IEEE Trans Sonics Ultrasonics* 1984;SU-31:491-6.
16. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrasonics Sonochemistry*. 2004;11:149-54.
17. Chen WZ, Wang W, Zhu H, et al. Clinical follow-up reports on high-intensity focused ultrasound treatment of osteosarcoma. In *Proceedings of 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*; September 18-20, 2004; Kyoto, Japan.
18. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *J Urol*. 2003;170:2237-40.
19. Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al. Feasibility of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound treatment for patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology*. 2005; 236:1034-40.
20. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Non-invasive ablation of high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with malignant bone tumors. *J Bone Joint Surg. (Br)* 2005;87B:S4.
21. Kennedy JE, Wu F, ter Haar GR, et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours. *Ultrasonics*. 2004;42:931-5.
22. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology*. 2005;235:659-67.
23. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncology*. 2004;11:1061-9.

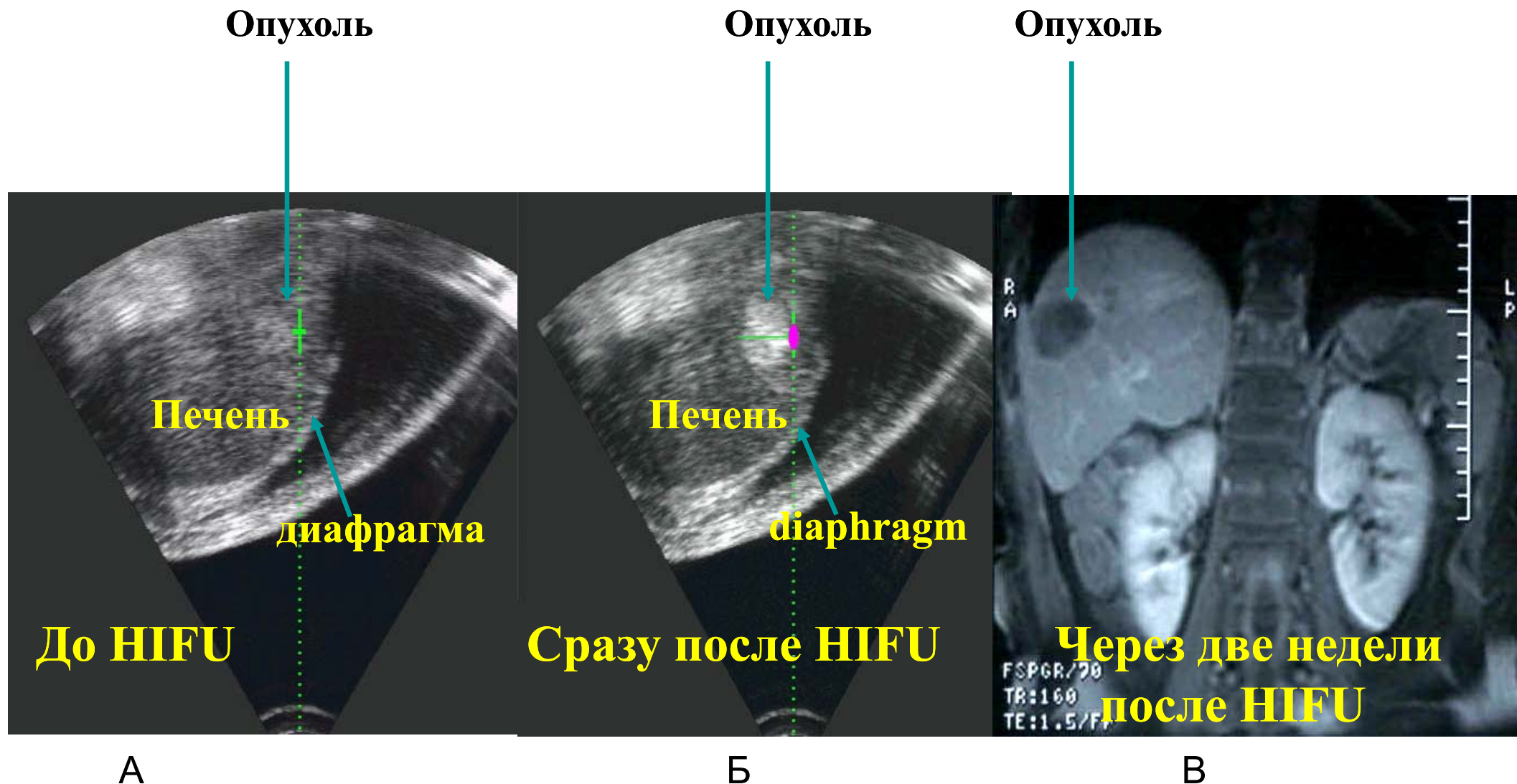
24. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien G et al. High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study. *J Endourol.* 2003;17:673-7.
25. Hill CR, Rivens I, Vaughan M, et al. Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model. *Ultrasound Med Biol.* 1994;20:259-69.
26. Vaughan M, ter Haar G, Hill CR, et al. Minimally invasive cancer surgery using focused ultrasound: a pre-clinical, normal tissue study. *Br J Radiol.* 1994;67:267-74.
27. Maris H, Balibar S. Negative pressures and cavitation in liquid helium. *Physics Today.* 2000;53:29-32.
28. Clement GT. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasonics.* 2004;42:1087-93.
29. Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies. *Ultrasound Med Biol.* 2002; 28: 535-42.
30. Delon-Martin C, Vogt C, Chignier E, et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1995; 21:113-9.
31. Rivens BH, Rowland IJ, Denbow M, et al. Vascular occlusion using focused ultrasound surgery for use in fetal medicine. *Eur J Ultrasound.* 1999; 9:89-97.
32. Hynynen K, Chung A, Colucci V, et al. Potential adverse effects of high-intensity focused ultrasound exposure on blood vessels in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 1996; 22:193-201.
33. Vaezy S, Martin R, Kaczkowska P, et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding. *J Vase Surg.* 1999;29: 533-42.
34. Mason TJ. A sound investment. *Chem Ind* 1998:878-82.
35. Hynynen K. The threshold for thermally significant cavitation in dogs' thigh muscle in vivo. *Ultrasound Med Biol* 1991;17:157-69.
36. Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2001 ;27: 1099-2006.
37. Chen L, Rivens I, ter Haar GR et al. Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:67-749.
38. Oosterhof G, Cornel EB, Smits GAHJ et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. 1997, *Eur Urol* 32: 91-95.
39. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Circulating tumor cells with solid malignancy treated by high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30: 1217-1222.
40. Zhan L., Jin Ch, Zhu K. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol* (electronic version) DOI 10.1007/s00330-008-1137-0.
41. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: A feasibility study. *Radiology* 2001;219:176-85.
42. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempny CM, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189:48-54.
43. Gianfelice D, Khiat A, Boulanger Y, et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vase Interv Radiol.* 2003;14:1275-82.
44. Ushida T et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology* V.59.p.394-398.
45. Wu F, Wang ZB, Wang ZL, et al. Changes in ultrasonic image of tissue damaged by high intensity ultrasound in vivo. *J Acoustic Soc Am.* 1998; 103:2869.
46. Souchon R, Bouchoux G, Maciejko E, et al. Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echo-strain imaging: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31:251-9.
47. Abkin BA, Zderic V, Vaezy S. Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: involvement of cavitation. *Ultrasound Med Biol.* 2005;31:947-56.
48. Jolesz FA, Hynynen K. Magnetic resonance image-guided focused ultrasound surgery. *Cancer J.* 2002;8:S100-112.
49. Vimeux FC, De Zwaet JA, Palussiere, et al. Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry. *Invest Radiol.* 1999; 34:190-3.

50. Mougnot C, Salomir R, Palussiere J, et al. Automatic spatial and temporal temperature control for MR-guided focused ultrasound using fast 3D MR thermometry and multispiral trajectory of the focal point. *Magn Reson Med*. 2004;52: 1005-15.
51. Wu F. Extracorporeal high intensity focused ultrasound in the treatment of patients with solid malignancy. *Minimally invasive Therapy*. 2006; 15:1, 26-35.
52. Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. Changes in biologic characteristics of breast cancer treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29:1487-92.
53. Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2005; 92:51-60.
54. Zippel DB, Papa MZ. The use of MR imaging guided focused ultrasound in breast cancer patients: a preliminary phase one study and review. *Breast Cancer*. 2005;12:32-8.
55. Kohrmann KU, Michel MS, Gaa J, et al. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. *J Urol*. 2002;167:2397-403.
56. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30:245-60.
57. Huber PE, Jenne JW, Rastert R, et al. A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery. *Cancer Res*. 2001;61:8441-7.
58. Hindley J, Gedroyc WM, Regan L, et al. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *Am J Roentgenol*. 2004;183:1713-9.
59. Visioli AG, Rivens IH, ter Haar GR, et al. Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using HIFU in the treatment of localised tumours. *Eur J Ultrasound*. 1999;9: 11-8.
60. Bush NL, Rivens IH, ter Haar GR, Bamber JC. Acoustic properties of lesions generated with an ultrasound therapy system. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:789-801.
61. Arefiev A, Prat F, Chapelon JY, Tavakkoli J, Cathignol D. Ultrasound-induced tissue ablation: Studies on isolated, perfused porcine liver. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:1033-43.
62. Wang ZB, Wu F, Wang ZL, Zou JZ, Liu C, Liu G, et al. Targeted damage effects of high-intensity focused ultrasound on liver tissues of Guizhou Province miniswine. *Ultrasonics Sonochemistry* 1997;4:181-2.
63. Allen M, Visioli A, Rivens I, ter Haar GR. Focused Ultrasound Surgery (FUS): a non-invasive technique for the thermal ablation of liver metastases. In *Proceedings of the 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound*; 2002 July 29-Aug 1; Seattle, USA.
64. Vallancien G, Harouni M, Veillon B et al. Focused extracorporeal pyrotherapy: Feasibility study in man. *J Endourol* 1992;6:173-81.
65. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ. Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound for treatment of solid carcinomas: Four-year Chinese clinical experience. In *Proceedings of the 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound*; 2002 July 29-Aug 1; Seattle, USA.
66. Han ST. High Intensity Focused Ultrasound A new Treatment Method of Liver Cancer In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea p.32.
67. Li CX, Xu GL, Jiang ZY, et al. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. *World J Gastroenterol*. 2004;10:2201-4.
68. Ming RO, Kennedy JE, Wu F, et al. Preliminary experience using high-intensity focused ultrasound for the treatment of kidney and liver tumours. *Br J Cancer*. 2004;91:S21.
69. Kennedy JE, ter Haar GR, Wu F, et al. Contrast-enhanced ultrasound assessment of tissue response to high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2004;30:851-4.
70. Illing RO, Kennedy JE, WU F., ter Haar GR et al. The safety and feasibility of extracorporeal high-intensity focused ultrasound (HIFU) for the treatment of liver and kidney tumors in a Western Population . *Br J Cancer* (2005),93,890-895.
71. Shu H, Zhou K, Zhang L et al. High Intensity Focused Ultrasound Therapy for Treatment of hepatocellular carcinoma Close to Main vessels. In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul,Korea p.33.
72. Gianfelice DC, Hail M, Lepanto L. Initial treatment protocol for breast neoplasms with MR-guided focused ultrasound ablation (MR-FUS) apparatus: Works in progress. 86th meeting of Radiol Soc North Am 2000; p. 273.

73. Wu F, Wang ZB, Cao YD, et al. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:2227-33.
74. Okuno T, Ganaha F, Lee CO, et al. Feasibility of extracorporeal HIFU using Chongqing Haifu-knife as an adjunct to the endovascular therapy for breast conservation particularly in patients with recurrent breast carcinoma. In *Proceedings of 4 International Symposium on Therapeutic Ultrasound*; September 18-20, 2004; Kyoto, Japan.
75. Chen WZ, Zhou K. High-intensity focused Ultrasound ablation A new Strategy to manage primary bone tumors. *Current Opinion in Orthopaedics* 2005, 16; 404-500.
76. Chen WZ, Wang ZB, Wu F, et al. High intensity focused ultrasound in the treatment of primary malignant bone tumour. *Chin J Oncol* 2002; 24:612-615.
77. Zou JZ, Chen WZ, Liao CR, et al. Ultrasonography of osteosarcoma therapy by high intensity focused ultrasound. *Chin J Ultrasonography* 2000; 9:695-696.
78. Zeng Y, Luo XP, Yu MX, et al. Angiographic changes of malignant bone tumors after combined treatment of intra-arterial infusion and HIFU. *J Chongqing Medical University* 2000; 25:411-413.
79. Zeng Y, Luo XP, Gan W, et al. Malignant bone tumors post combined therapy of HIFU and intervention: a preliminary study on the imaging findings. *J Clin Radiol* 2000; 19:444-447.
80. Wang W, Chen WZ, Zhou JM, et al. Evaluation of high intensity focused ultrasound in the treatment of bone tumor using scintigraphy and MRI [electronic version]. *Chin J Med Ultrasound* 2004; 1:22.
81. Li KQ, Chen WZ, Zhu H, et al. MRI presentation of malignant bone tumors after high intensity focused ultrasound therapy [electronic version]. *Chin J Med Ultrasound* 2004; 1:23.
82. Frizzell LA, Linke CA, Carstensen EL, Fridt CW. Thresholds for focal ultrasonic lesions in rabbit kidney, liver and testicle. *IEEE Trans Biomed Eng B.M.E.-* 1977; 24:393-6.
83. Chapelon JY, Margonari J, Theillere Y, et al. Effects of high energy focused ultrasound on kidney tissue in rat and dog. *Eur Urol* 1992;22:147-52.
84. Adams JB, Moore RG, Anderson JH, Strandberg JD, Marshall FF, Davoussi LR. High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumours. *J Endourol* 1996; 10:71-5. Tu G.
85. Qiao T, He S, et al. An experimental study on high-intensity focused ultrasound in the treatment of VX2 rabbit kidney tumours. *Chin J Urol* 1999;20:456-8.
86. Vallancien G, Chartier-Kastler E, Bataille N et al. Focused extracorporeal pyrotherapy. *Eur Urol* 1993;23 (Suppl. 1):48-52.
87. Susani M, Madersbacher S, Kratzik C, Vingers L, Marberger M. Morphology of tissue destruction induced by focused ultrasound. *Eur Urol* 1993;23 (Suppl 1):34-8.
88. Daum DR, Smith NB, King R, Hynynen K. In vivo demonstration of non-invasive thermal surgery of the liver and kidney using an ultrasonic phased array. *Ultrasound Med Biol* 1999;25:1087-98.
89. Koehrmann KU, Michel MS, Fruhauf J, Volz J, Back W, Gaa J, et al. High-intensity focused ultrasound for noninvasive tissue ablation in the kidney, prostate and uterus. *J Urol* 2000;163(4 Suppl.):156.
90. Jung SE, Hahn ST, Cho SH, et al. High- intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Inoperable Pancreatic Cancer In *Proceedings of 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea p.35.
91. Jin Ch, Zhu H, Zhang L. HIFU Plus metallic Biliary Stent Insertion in the treatment of Pancreatic carcinoma: Primary Clinical observation. In *Proceedings of 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea p.32.
92. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res* 1995;55: 3346-51.
93. Beerlage HP, van Leenders JLH, Oosterhof GON, Witjes JA, van de Kaa CA, Debruyne FMJ, et al. High-intensity focused ultrasound followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: Results of a prospective study. *Prostate* 1999;39:41-6.
94. Beerlage HP, Thuroff S, Debruyne FMJ, Chaussy C, de la Rosette JJMCH. Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localised prostate carcinoma. *Urology* 1999; 54:273-7.

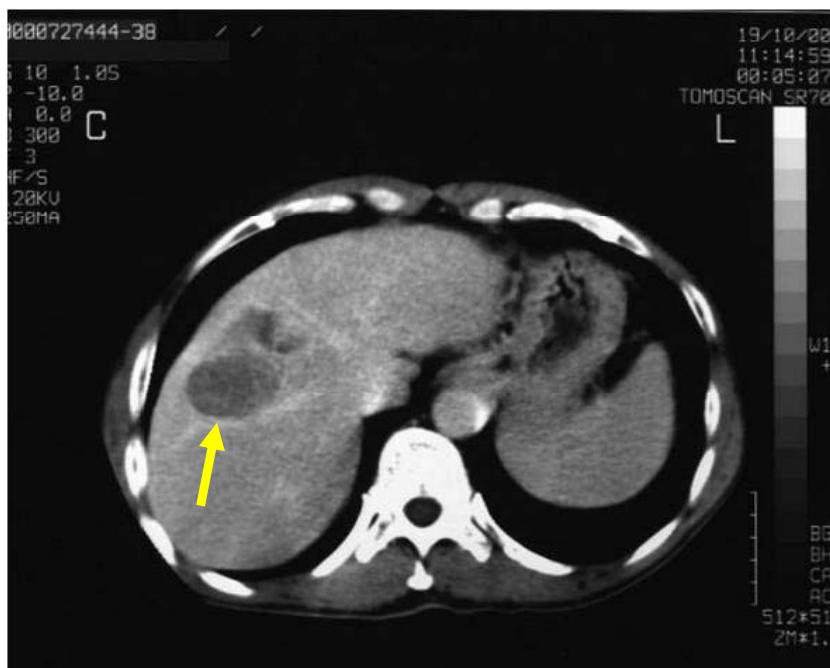
95. Chaussy C, Thuroff S, Zimmermann R. Localized prostate cancer treated by transrectal high-intensity focused ultrasound (HIFU). Outcome of 150 patients after 3 years. *J Urol* 1999;161:331.
96. Vallancien G, Guillonnet B, Desgrandchamps F, Leduc A, Thuroff S, Chaussy C, et al. Local control of prostate cancer by transrectal high-intensity focused ultrasound therapy (HIFU): Preliminary results of European study. *J Urol* 1999;161(4, Suppl.):330.
97. Chaussy C, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in prostate cancer: Results after 3 years. *Molec Urol* 2000;4:179-82.
98. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lasne Y, Lyonnet D, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: Minimally invasive therapy of localised prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:519-28.
99. Chaussy C, Thuroff S, Lacoste F, Gelet A. HIFU and prostate cancer: The European experience. In *Proceedings of the 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound*; 2002 July 29-Aug 1; Seattle, USA.
100. Murat FJL, Blana A, Thuroff S, et al. Long-term Results with HIFU in 140 Patients with Localized Prostate Cancer, In *Proceedings of 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea p.36.
101. Ravery V. Brachytherapy versus radical prostatectomy. *Br J Urol* 2001;87:141-3.
102. Berlac PA, Holm HH. Bladder tumour control by abdominal ultrasound and urine cytology. *J Urol* 1992;147:1510-2.
103. Vallancien G, Chartier-Kastler E, Harouni D, Chopin D, Bougaran J. Focused extracorporeal pyrotherapy: experimental results. *Eur Urol* 1991;20:211-9.
104. Vallancien G, Harouni M, Guillonnet B et al. Ablation of superficial bladder tumours with pyrotherapy. *Urology* 1996;47:204-7.
105. Xiong L, Huang XB, Ye XJ, et al. Unresectable Bladder cancer Treated with HIFU Combined with Low Dose Radiotherapy. In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea p.37.
106. Li JX, Pan ZF, Wang RX. Two cases of Unresectable T1 Bladder Transitional Cell Carcinoma with HIFU and Half-Dose MMC Bladder Irrigation Treatment. In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea, p.101.
107. Chen WS, Chen JY, Zhang R et al. High Intensity Ultrasound for large Volume Ablation of Uterine Myomas: A Feasibility Study. In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea, p.50.
108. Zhou Y, Nie Y, Li Y. A preliminary study of high intensity focused ultrasound ablation for patients with uterine leiomyoma. In *Proceedings of 3th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*; June 22-25, 2003; Lyon, France].
109. Wang W, Chen WS, Tang J. et al. A Novel Ultrasound- Guided High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapeutic Process: Highly Effective and Safe Ablation Therapy for Uterine Fibroids 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2007, Seoul, Korea, p.50.
110. Hynynen K, Jolesz FA. Demonstration of potential non-invasive ultrasound brain therapy through an intact skull. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:275-83.
111. Sun J, Hynynen K. The potential of transskull ultrasound therapy and surgery using the maximum available skull surface area. *J Acoust Soc Am* 1999;105:2519-27.
112. Clement GT, White J, Hynynen K. Investigation of a large-area phased array for focused ultrasound surgery through the skull. *Phys Med Biol* 2000;45:1071-83.
113. Prat F, Lafon C, Margonari J, Gorry F, Theillere Y, Chapelon JY, et al. A high-intensity ultrasound probe for intraductal destruction: experimental results. *Gastrointest Endosc* 1999;50:388-92.
114. Vaezy S, Martin RW, Schmiedl U, Caps M, Taylor S, Beach K, et al. Liver hemostasis using high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1413-20.
115. Vaezy S, Martin RW, Yaziji H, et al. Hemostasis of punctured blood vessels using high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1998;24:903-10.

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ



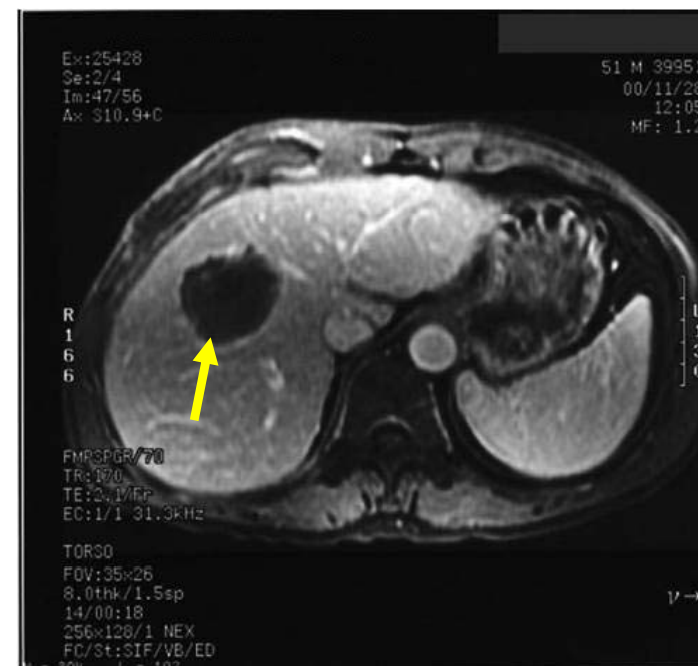
Наблюдение № 1. Ультразвуковые изменения в реальном времени в небольшого размера гепатокарциноме сразу после HIFU. На МРТ, выполненной через 2 недели после HIFU, накопление контрастного препарата в опухоли, расположенной в правой доле печени, под диафрагмой отсутствует. При лечении для создания акустического окна использовалась методика наложения искусственного гидроторакса.

До HIFU



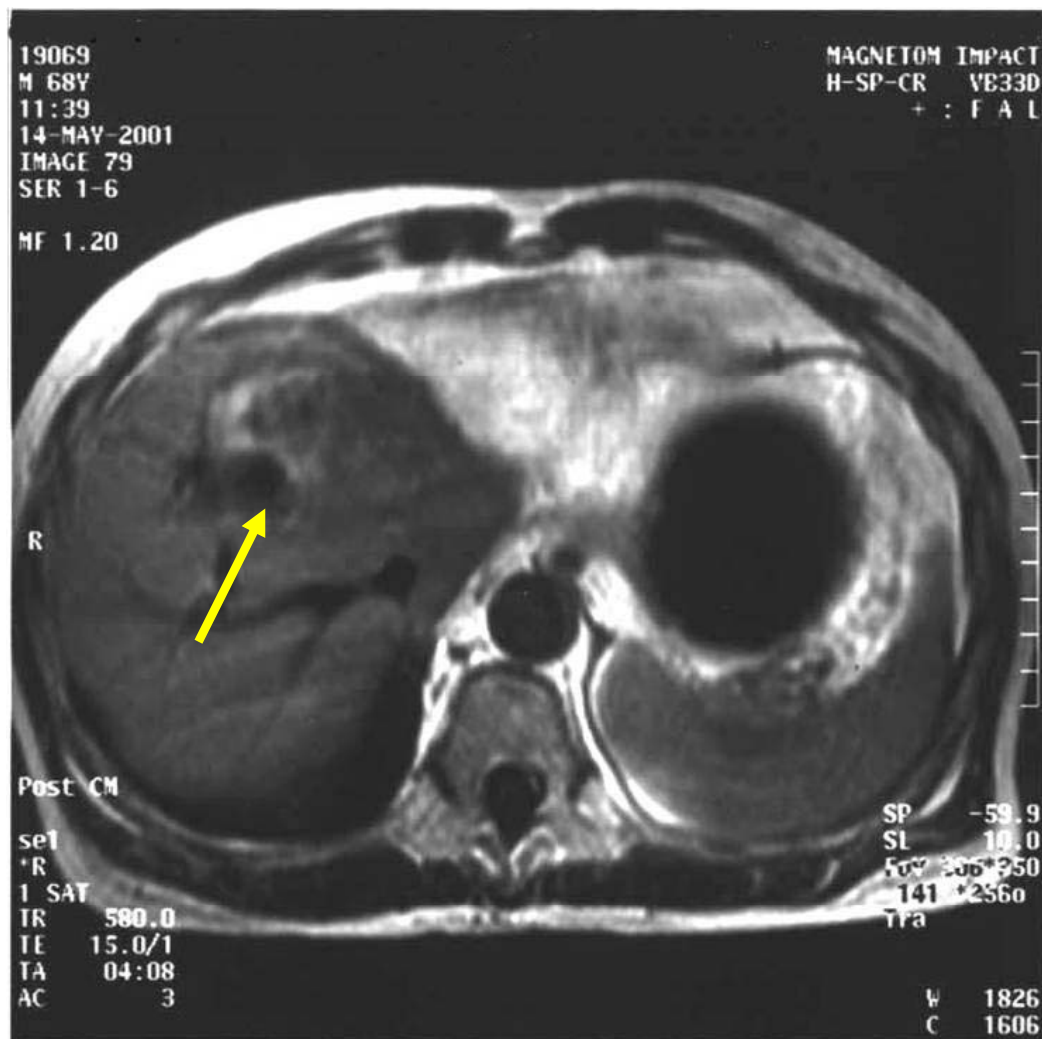
A

После HIFU

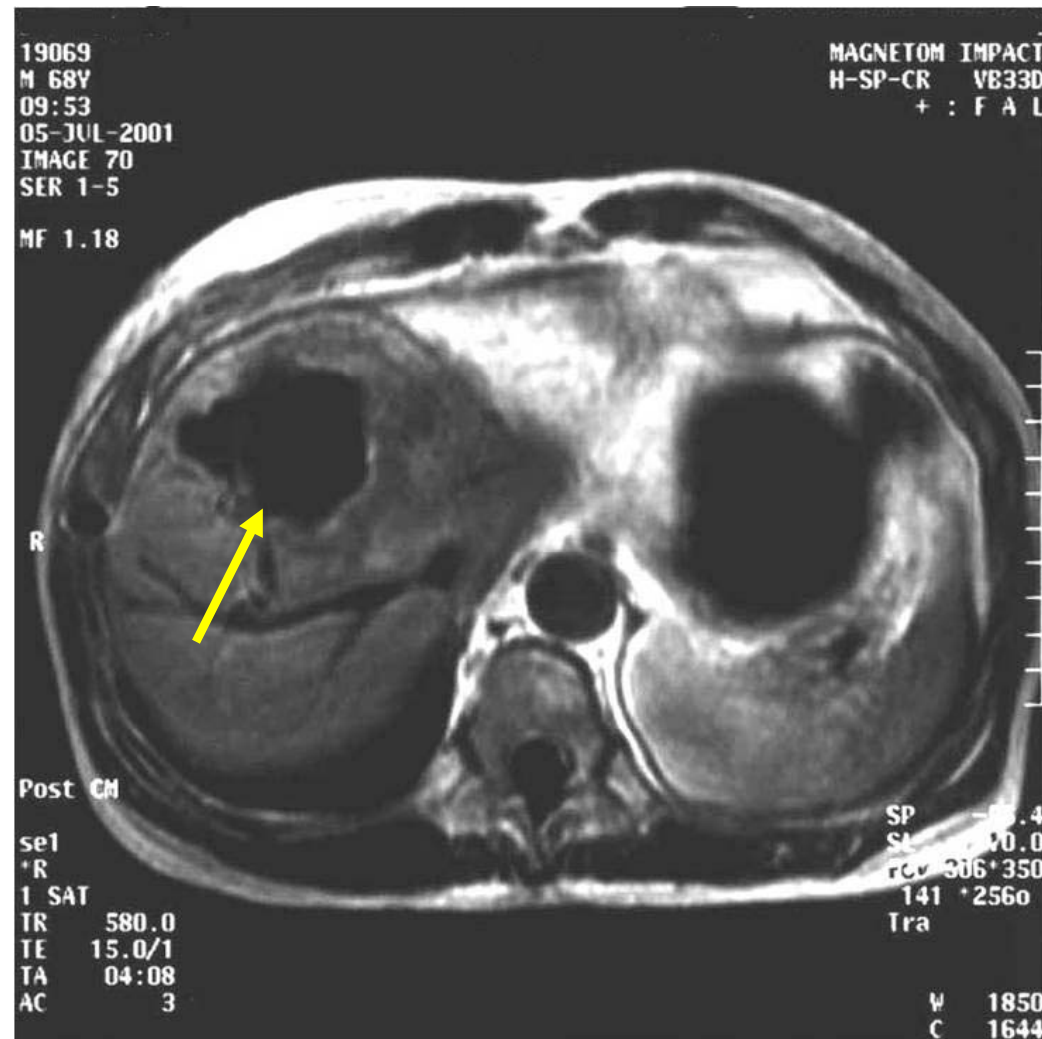


Б

Наблюдение № 2. МР–томограмма (А) с контрастированием 51-летнего пациента с первичным раком печени (опухоль указана стрелкой). На контрольной томограмме, выполненной через две недели после HIFU перфузия пролеченной опухоли отсутствует (стрелка). Обратите внимание на то, что печеночная вена рядом с опухолью не повреждена.

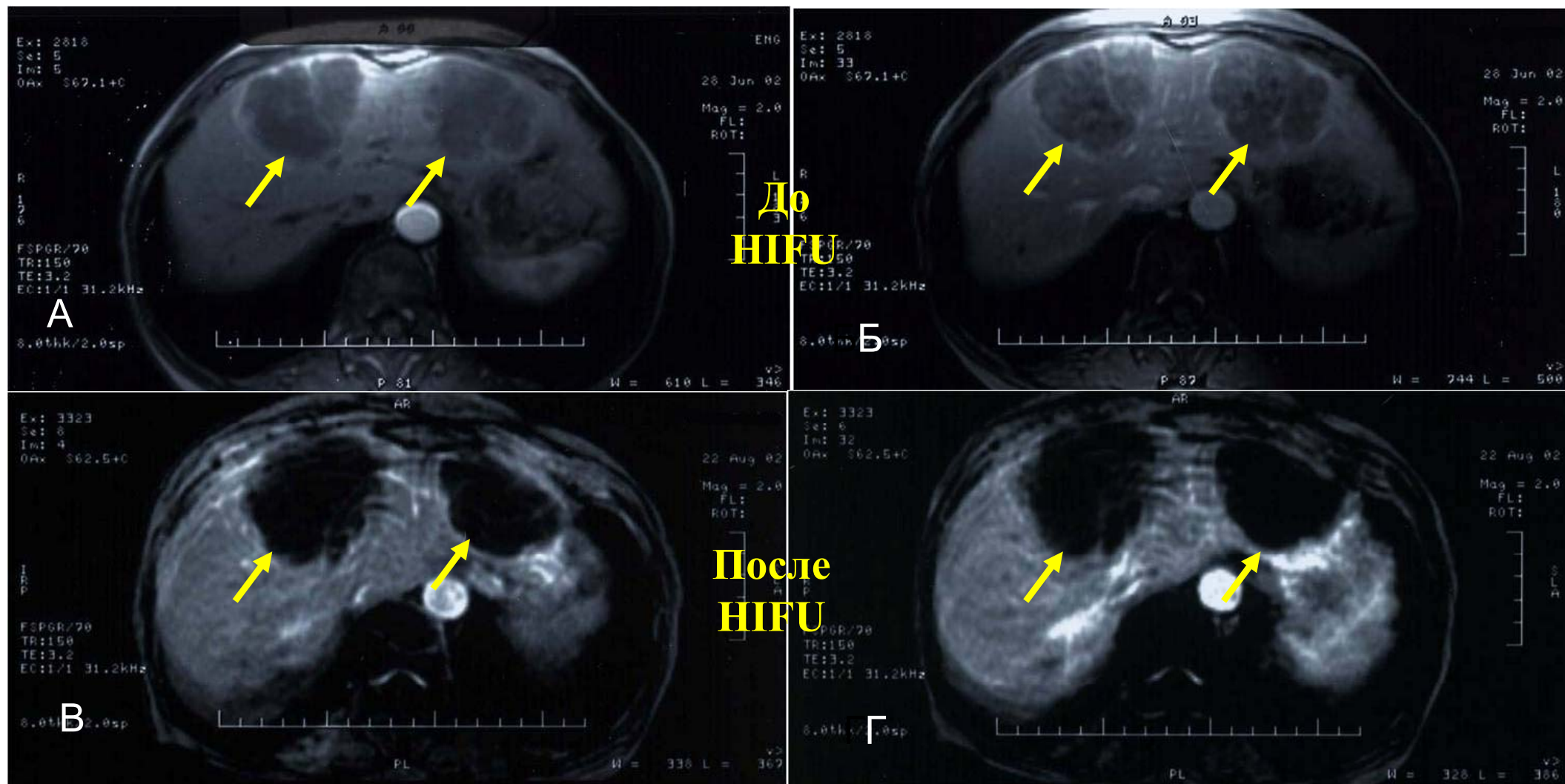


А. До HIFU



Б. Через две недели после HIFU

Наблюдение № 3. На МР-томограммах с контрастированием (Т1ВИ) представлен результат лечения 64-летнего пациента с метастазом в печень рака толстой кишки. Диаметр метастаза 6,5 см (стрелка). Через две недели после HIFU ткань опухоли контраст не накапливает, что свидетельствует о гибели опухолевых клеток.

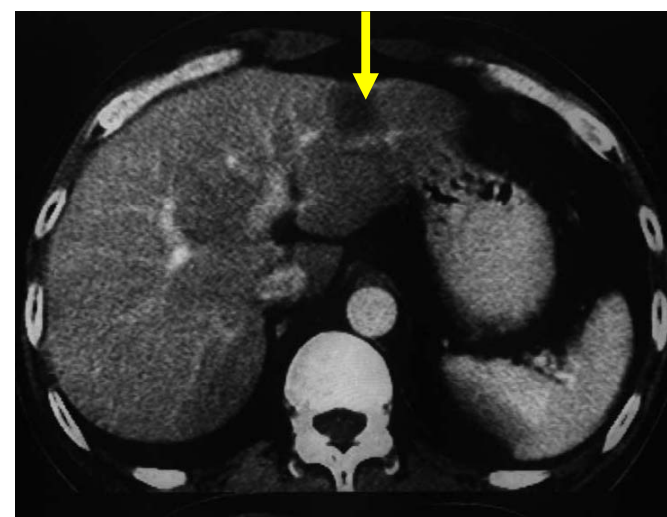


Наблюдение № 4. МР-томограммы 58-летнего пациента с печеночными метастазами из толстой кишки до (А,Б) и после (В,Г) HIFU.

А. До HIFU



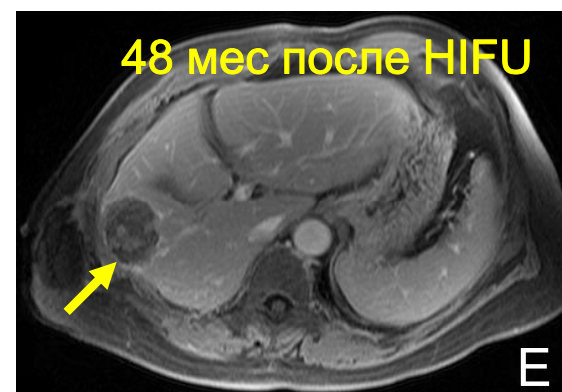
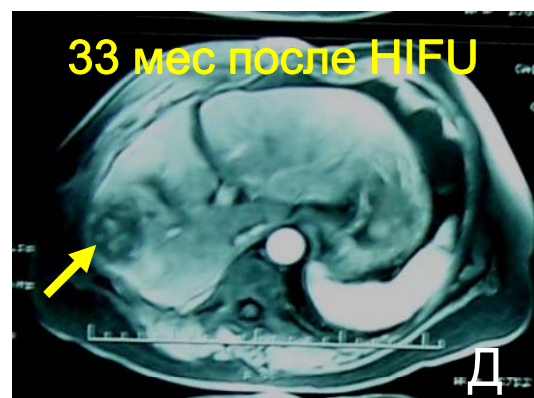
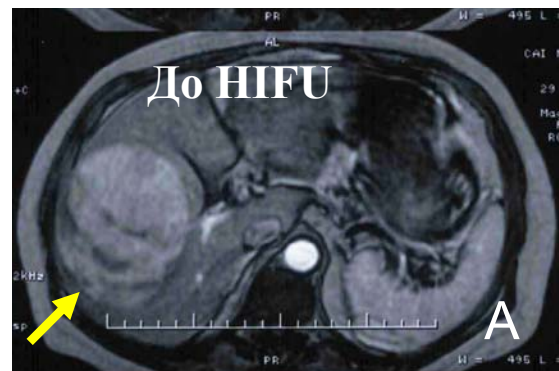
Б. Через 3 мес. после HIFU



Наблюдение № 5. Компьютерная томограмма (венозная фаза) 49-летнего пациента с небольшой 4-сантиметровой гепатокарциномой, успешно пролеченного с помощью HIFU без применения дополнительных методов системного или локального воздействия.

Наблюдение № 6. 65-летний пациент с крупной гепатокарциномой:
МРТ с контрастированием в динамике до и после ультразвуковой абляции

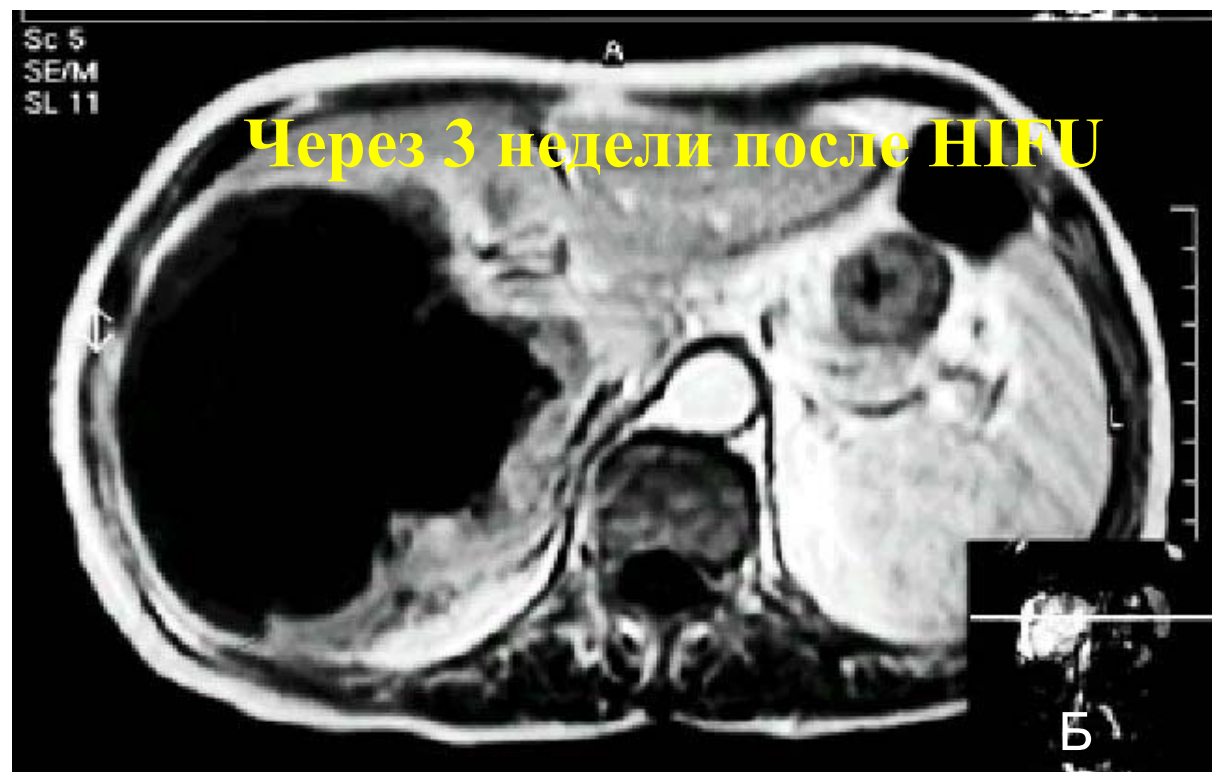
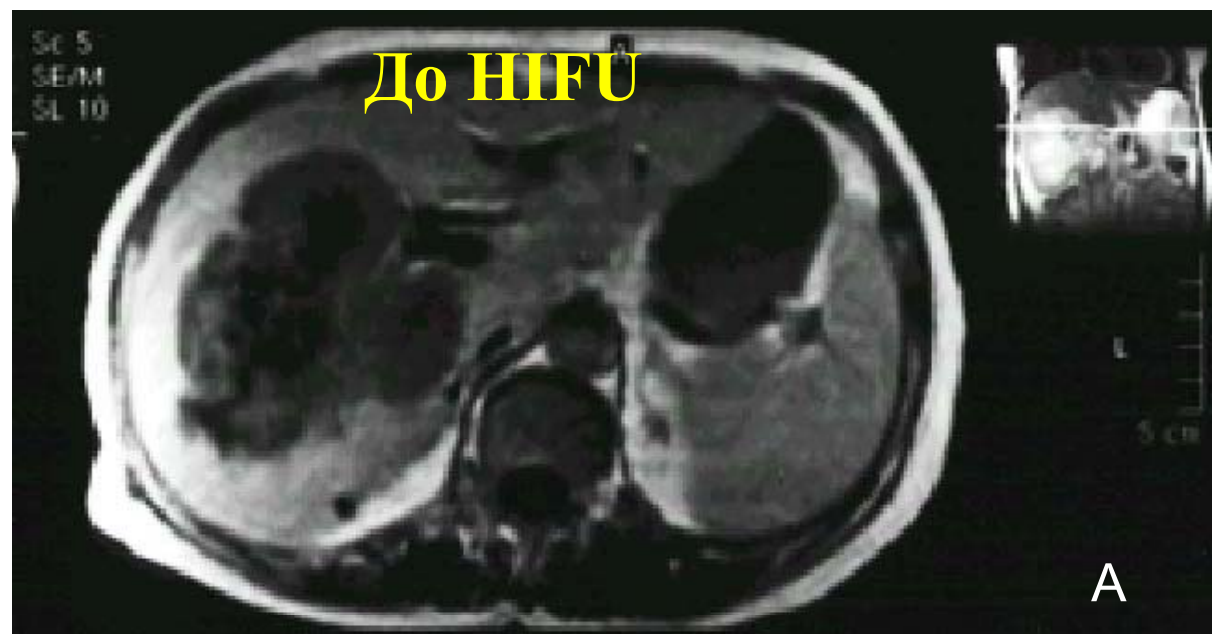
В поперечном срезе до абляции определяется опухоль (стрелка) с высоким уровнем перфузии (А). После HIFU на МР-томограммах, выполненных в динамике (Б-Е) отмечается отсутствие перфузии впролеченной опухоли и постепенное сморщивание образования (стрелка).



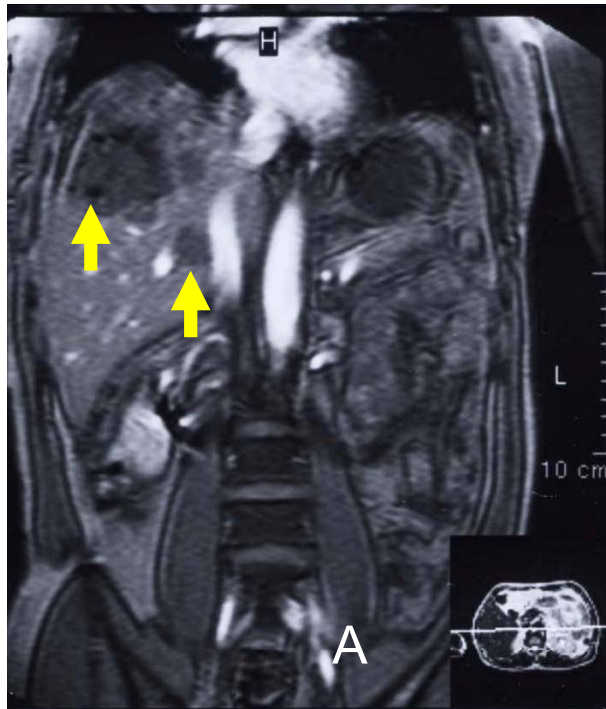
Наблюдение № 7.

Солидарный узел 16 см
гепатокарциномы
у 72-летней женщины (А).

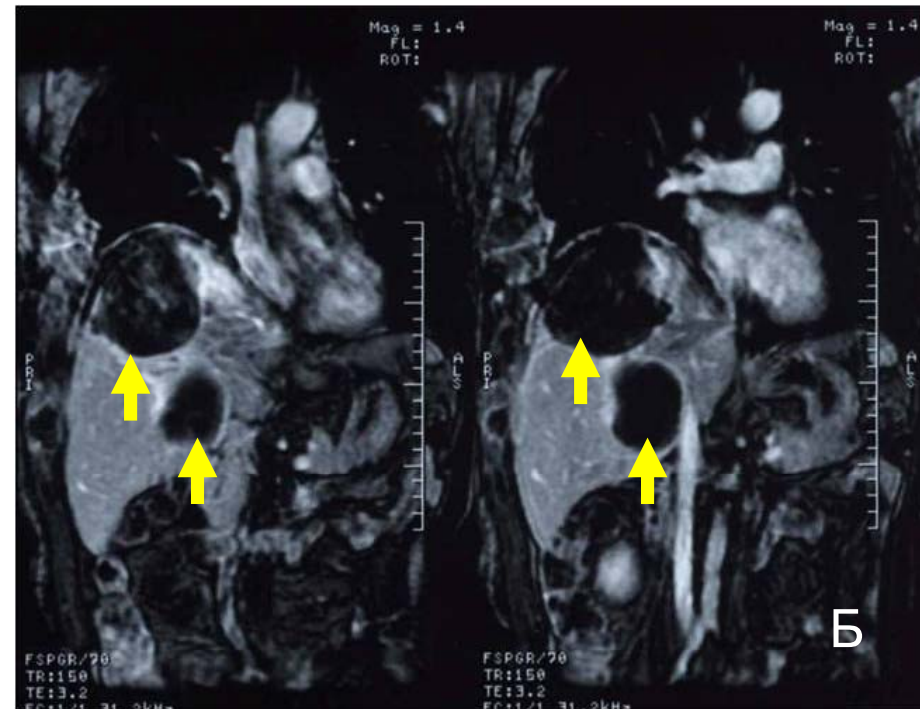
Поперечный срез в T1ВИ (Б).
Признаков накопления контраста
в опухоли нет. По периферии в ткани
печени – ободок усиления.
Зона абляции гораздо крупнее
пролеченной опухоли.



До HIFU



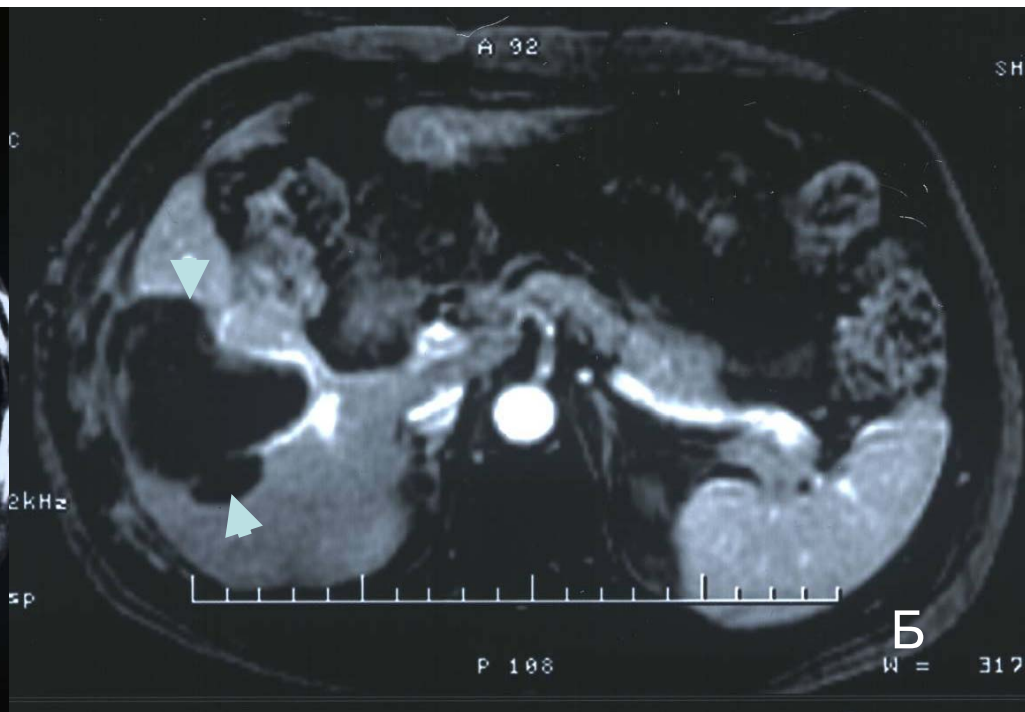
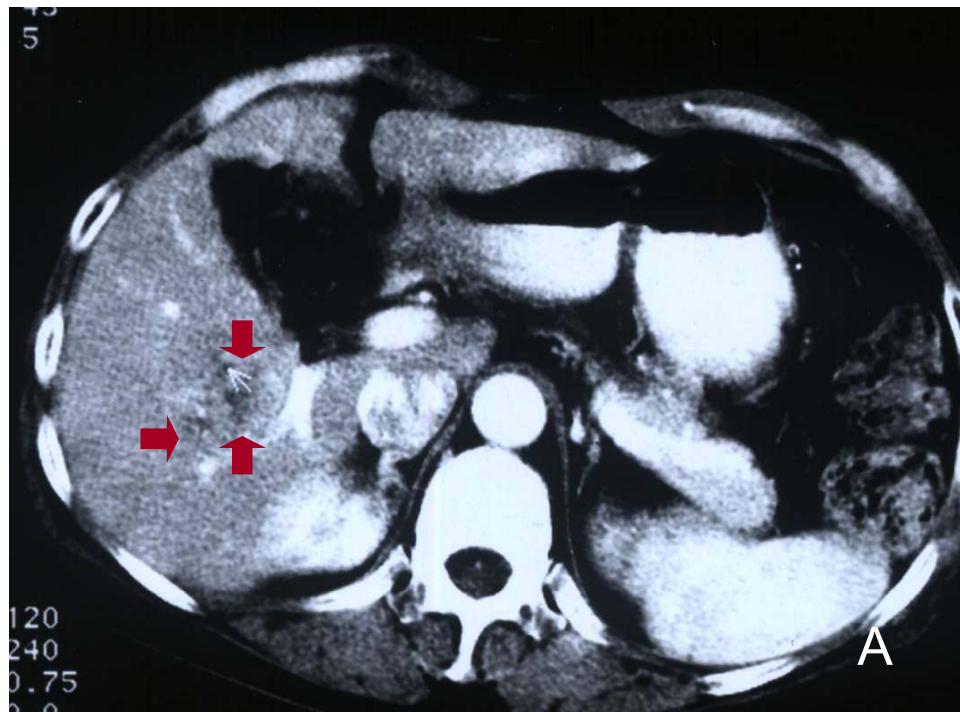
После HIFU



Наблюдение № 8. 68-летний пациент с двумя метастатическими очагами в печени (стрелки), один из которых (более мелкий) прилежит к нижней полой вене (А). На МРТ с контрастированием, выполненной через две недели после HIFU (Б), определяется полная абляция метастазов (стрелка), нижняя полая вена остается совершенно интактной.

До HIFU

После HIFU



Наблюдение № 9.

А. Компьютерная (А) томограмма с контрастированием 64-летней пациентки с остаточной гепатокарциномой после радиочастотной абляции до проведения HIFU.

Б. МР-томограмма с контрастированием после проведения HIFU. Остаточная опухоль не накапливает контрастный препарат, что означает гибель опухолевых клеток.

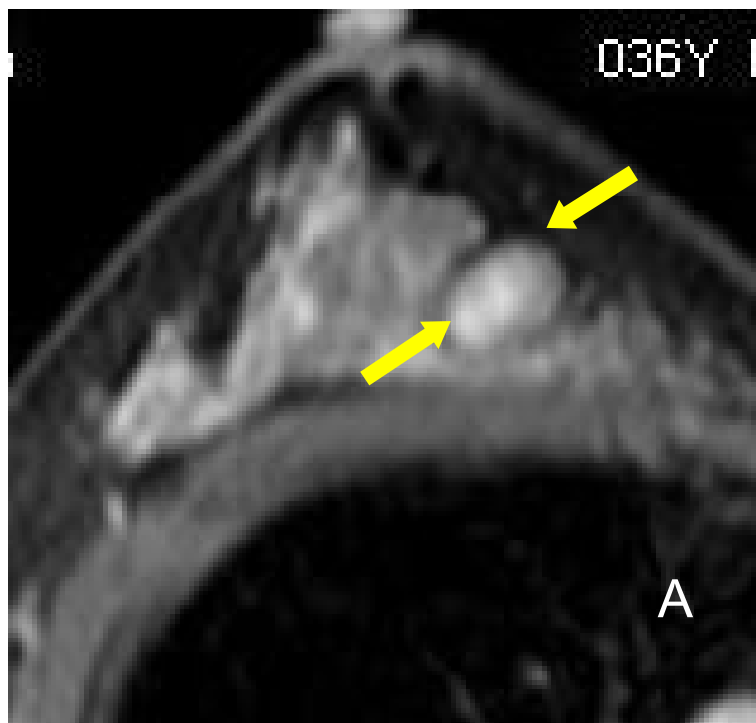
Наблюдение № 10.

*Фиброаденома в верхневнутреннем квадранте
правой молочной железы у молодой женщины
Время инсонации 71 сек., площадь 1,5 кв. см.
Энергия: 15728 J*

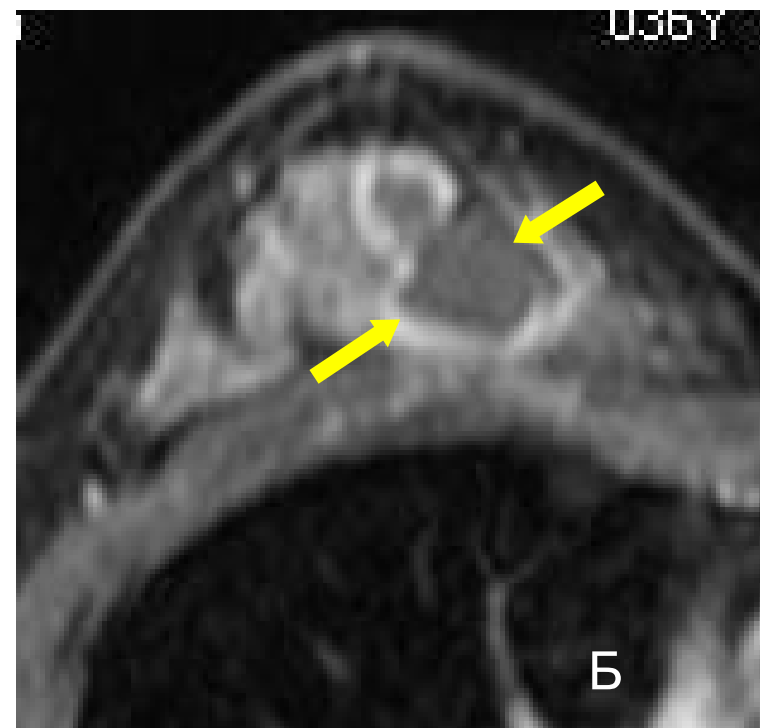
А. МРТ с контрастированием до лечения

*Б. МРТ с контрастированием после лечения
(зона абляции указана стрелками)*

С. Косметический эффект после абляции превосходен.



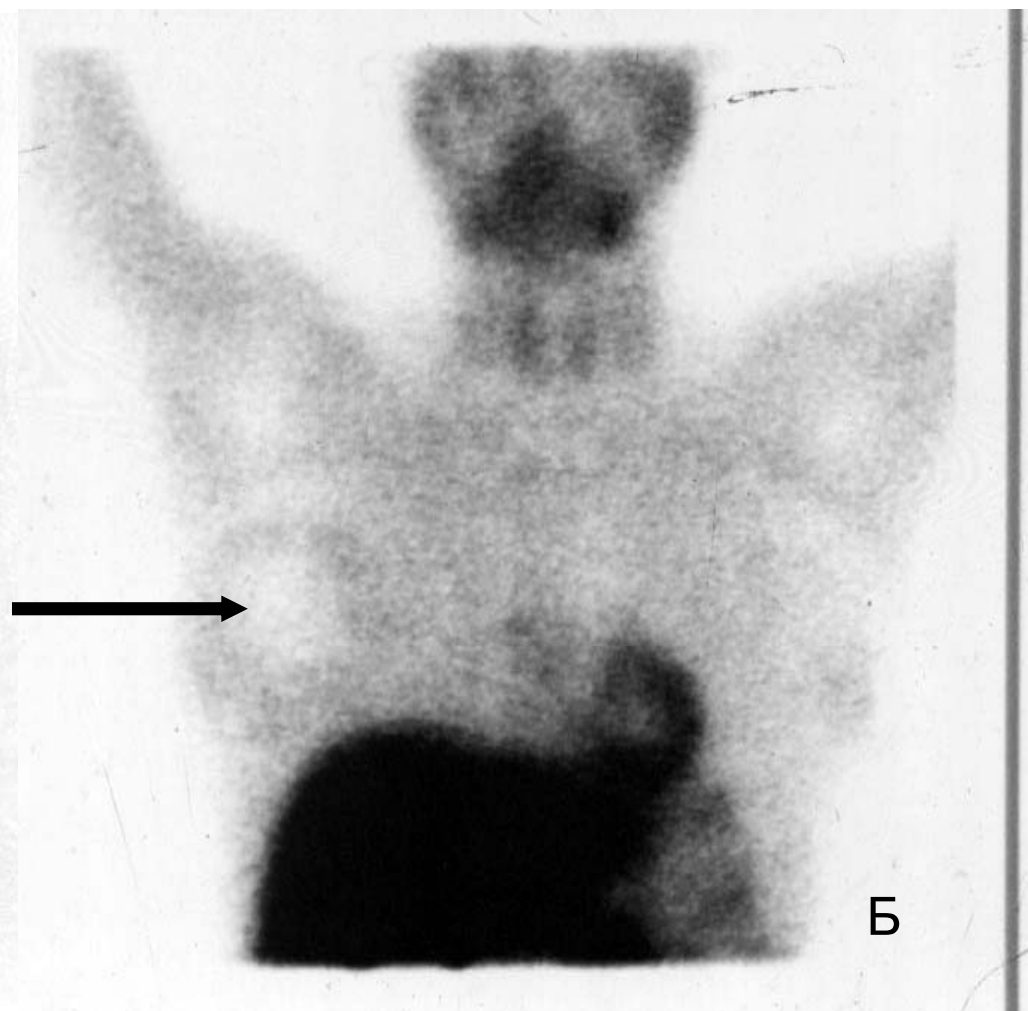
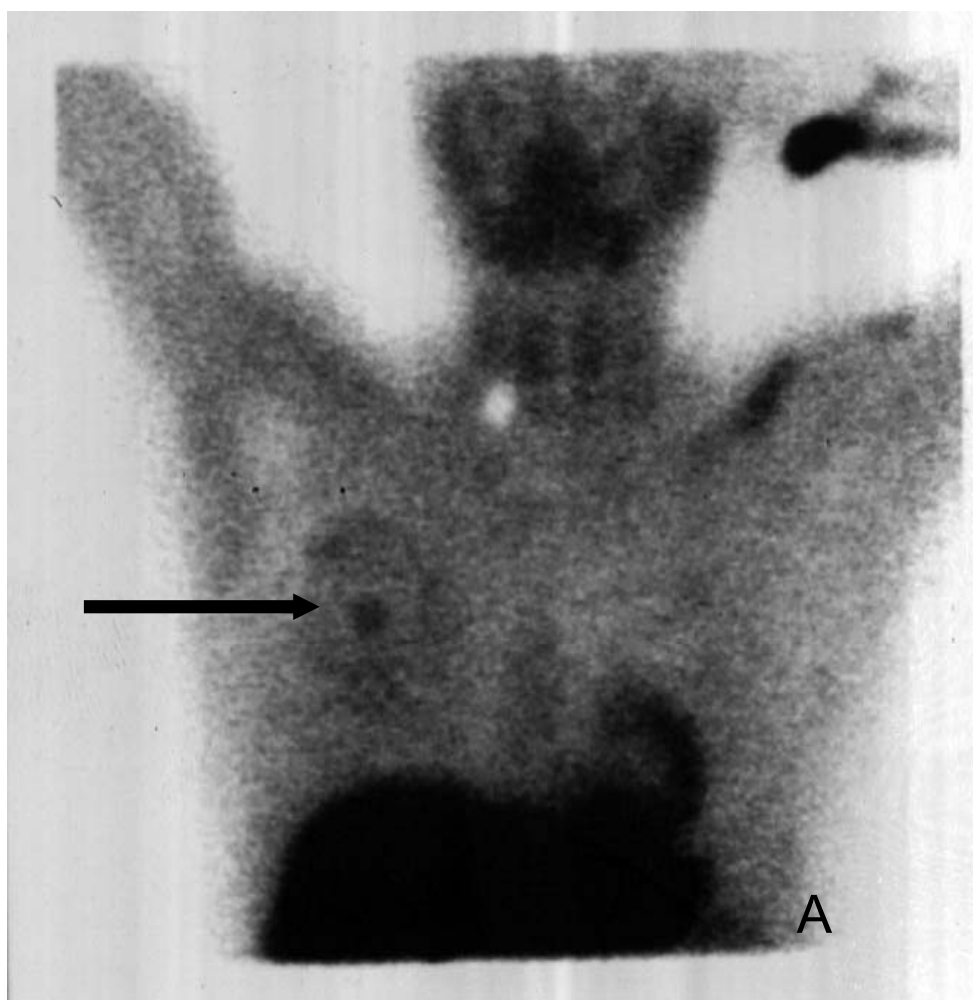
T1 ВИ до HIFU



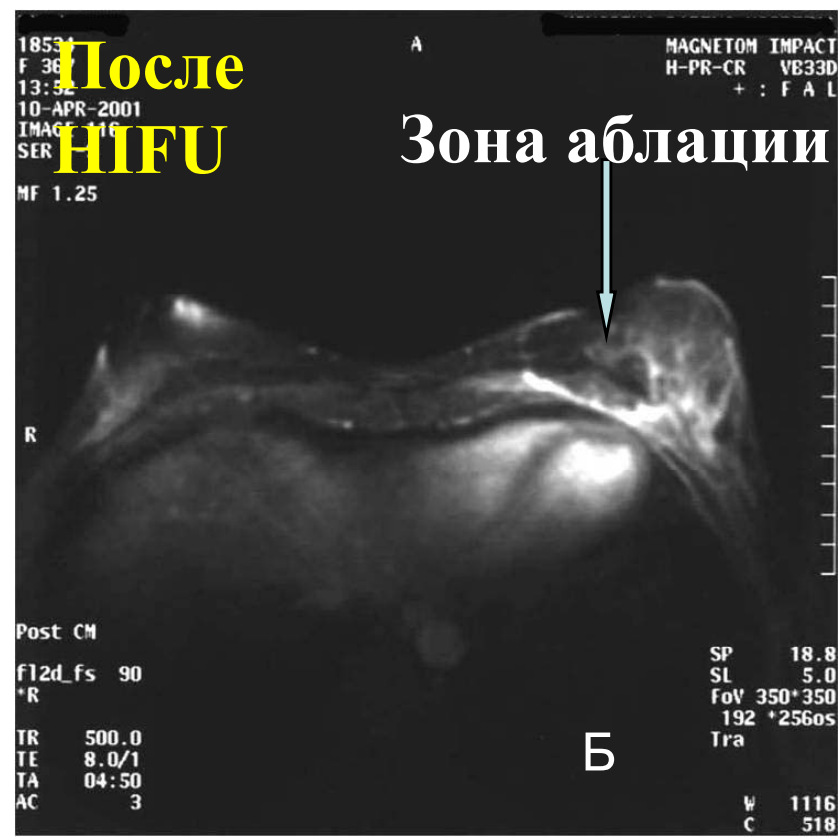
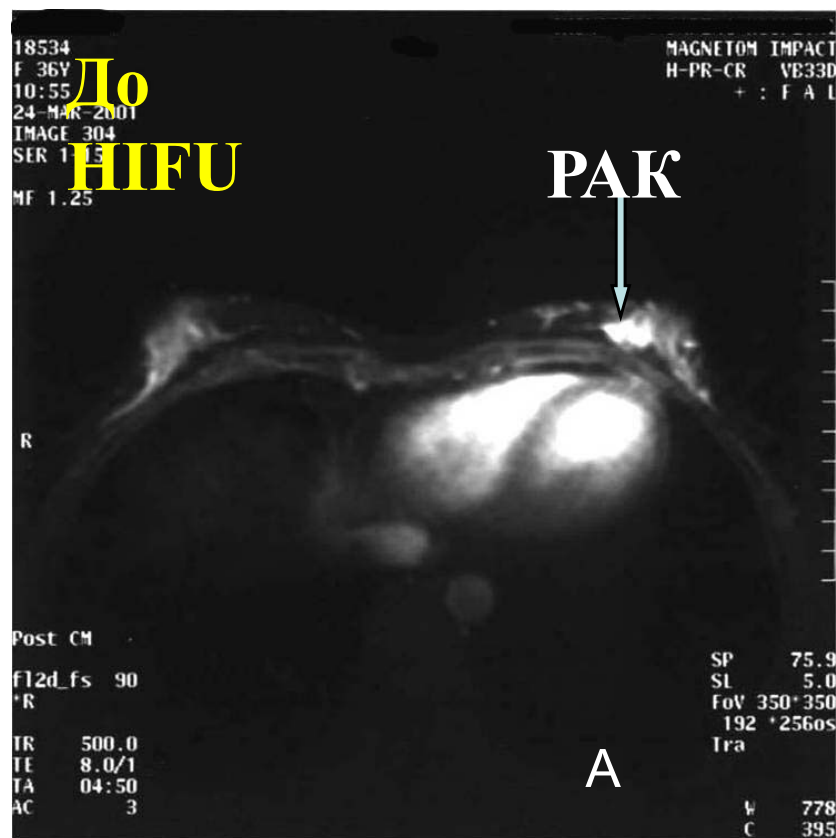
T1 ВИ после HIFU

До HIFU

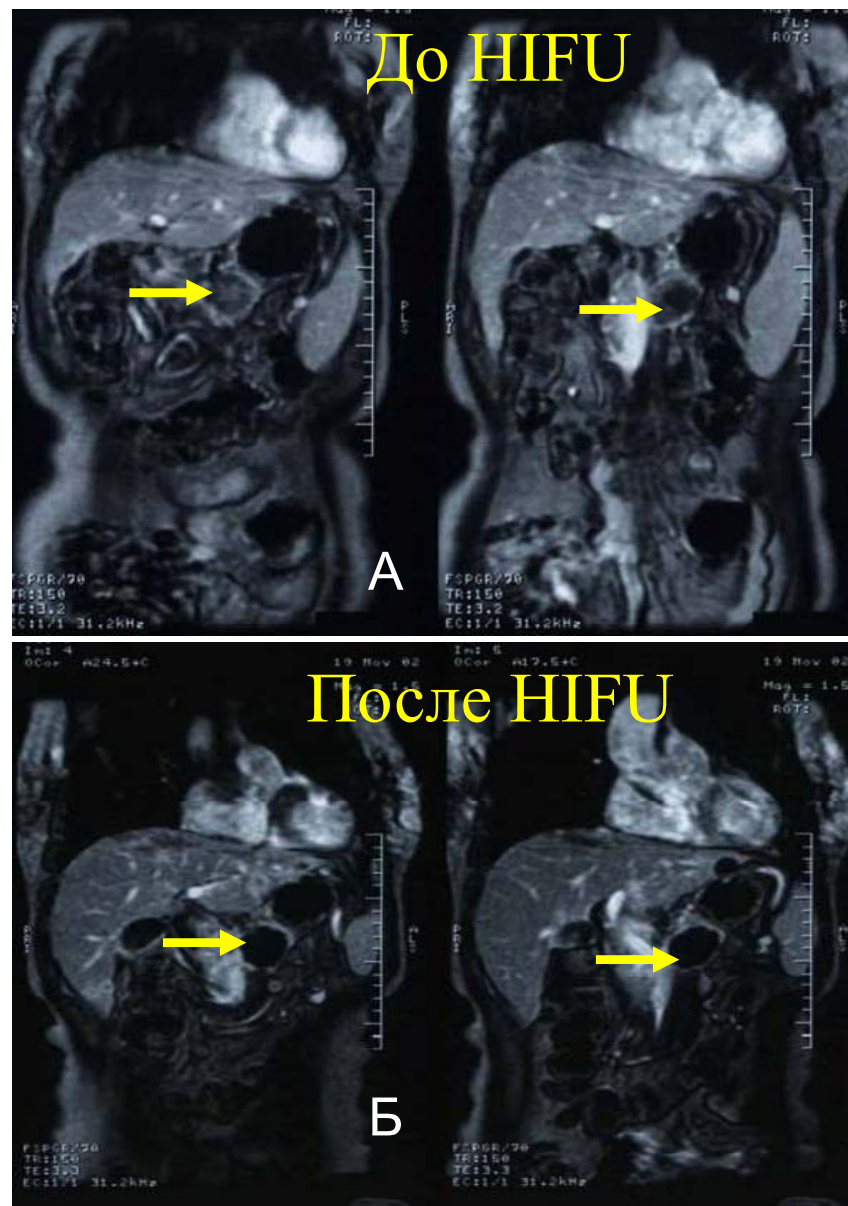
Через 7 дней после HIFU



Наблюдение № 11. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) до (А) и после (Б) HIFU рака правой молочной железы. После проведения HIFU прекращается захват опухолевыми клетками радиоизотопного вещества ($^{99m}\text{Tc-MiBi}$), что подтверждает гибель опухолевых клеток.



Наблюдение № 12. МРТ (Т1 ВИ) до (А) и после (Б) HIFU. В пролеченной зоне аблации накопление контрастного вещества отсутствует. Определяется ободок усиления в здоровой ткани по периферии опухоли.



Наблюдение № 13. 56-летняя женщина с раком поджелудочной железы. МРТ с контрастированием до (А) и через 3 недели после (Б) ультразвуковой абляции. Опухолевый очаг до и после абляции указан стрелкой.

До HIFU



После HIFU



Наблюдение № 14. МРТ с контрастированием (коронарный срез) 53-летней женщины с локальным рецидивом рака почки (уротелиальная опухоль) до (А) и через 3 недели после (Б) ультразвуковой абляции.