Онкология. Журнал им. П.А. Герцена
2022, Т. 11, №1, с. 64-74
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101164

P.A. Herzen Journal of Oncology
2022, Vol. 11, №1, pp. 64-74
https://doi.org/10.17116/onkolog20221101164

Применение HIFU-терапии в онкологии (2000—2021 гг.)

© Л.И. МОСКВИЧЕВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время в рамках реализации ряда национальных и федеральных проектов Российской Федерации активное внимание уделяется разработке и внедрению в широкую практику новых методов борьбы с онкологическими заболеваниями, способствующих увеличению показателей продолжительности жизни онкологических больных, а также сохранению или повышению ее качества. Одним из таких методов сегодня является высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия — дистанционный метод локального термического воздействия, применяемый для лечения ряда доброкачественных и злокачественных заболеваний различных органов, основы изучения которого были положены еще в середине прошлого века. На сегодняшний момент выполнение HIFU-терапии под контролем МРТ одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США для лечения злокачественных новообразований предстательной железы, метастатических очагов в костях скелета, миоматозного поражения матки и эссенциального тремора. Данный вид абляции активно используется в США, Канаде, Австралии, различных странах Европы и Азии. В связи с экономическими преимуществами аппараты HIFU с ультразвуковой навигацией применяются в ряде стран Азии и Европы, в Мексике. В настоящей статье приведен обзор современной научной литературы данной тематики, описаны особенности метода HIFU-терапии, освещены современные технические возможности его выполнения, преимущества и недостатки использования неинвазивной ультразвуковой абляции в клинической практике, условия ее выполнения, показания и противопоказания. Продемонстрированы данные различных исследований о безопасности и эффективность проведения HIFU-терапии у больных раком поджелудочной и предстательной железы, злокачественными новообразованиями печени и молочной железы, первичным и вторичным опухолевым поражением костей скелета. В рамках настоящей статьи сделана попытка определения контингента онкологических больных, которым может быть рекомендовано проведение HIFU-терапии.

Ключевые слова: *высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, MRgHIFU, USgHIFU, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы, гепатоцеллюлярная карцинома, метастатическое поражение печени, рак молочной железы, опухолевое поражение костей скелета.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Москвичева Л.И. — https://orcid.org/0000-0002-5750-8492
Автор, ответственный за переписку: Москвичева Л.И. — e-mail:ludamed16@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Москвичева Л.И. Применение HIFU-терапии в онкологии (2000—2021 гг.). *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(1):64—74. https://doi.org/10.17116/onkolog20221101164

Application of HIFU therapy in oncology (2000 — 2021)

© L.I. MOSKVICHEVA

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

ABSTRACT

When implementing a number of the Russian Federation's national and federal projects, active attention is currently paid to the development and wide practical introduction of new methods for fighting cancer, which contribute to an increase in the expectancy of life for cancer patients and to the maintenance or improvement of its quality. One of these methods today is high-intensity focused ultrasound therapy (HIFU), a remote local thermal exposure technique used to treat a number of benign and malignant diseases of various organs, the foundations of studying which were laid even in the mid-twentieth century. To date, MRI-guided HIFU therapy has been approved by the US Food and Drug Administration for the treatment of malignant prostate neoplasms, bone metastases, uterine myomatosis, and essential tremor. This type of ablation is actively used in the USA, Canada, Australia, and various countries of Europe and Asia. Due to their economic advantages, ultrasound-guided HIFU devices are used in a number of countries of Asia and Europe, and in Mexico. This paper provides an overview of the current scientific literature on this topic, describes the features of HIFU therapy, and highlights the modern technological capabilities of its performance, the advantages and disadvantages of using non-invasive ultrasound ablation in clinical practice, the conditions for its conduction, indications, and contraindications. It demonstrates the data of various studies on the safety and efficiency of HIFU therapy in patients with pancreatic and prostate cancer, malignant liver and breast neoplasms, and primary and secondary bone tumor lesions. While preparing this article, the author has attempted to identify a contingent of cancer patients who must receive HIFU therapy.

Keywords: *high-intensity focused ultrasound, HIFU therapy, MR-guided HIFU, US-guided HIFU, pancreatic cancer, prostate cancer, hepatocellular carcinoma, metastatic liver damage, breast cancer, bone tumor involvement.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Moskvicheva L.I. — https://orcid.org/0000-0002-5750-8492
Corresponding author: Moskvicheva L.I. — e-mail:ludamed16@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Moskvicheva LI. Application of HIFU therapy in oncology (2000 — 2021). *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(1):64–74. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/onkolog20221101164

Введение

В настоящее время в рамках развития системы здравоохранения Российской Федерации, а также реализации Национального проекта «Здравоохранение» активное внимание уделяется разработке и внедрению в широкую практику новых методов борьбы с онкологическими заболеваниями. Данный вектор направлен в сторону применения наиболее щадящих, деликатных и одновременно высокоэффективных методов, способствующих увеличению показателей продолжительности жизни онкологических больных, а также сохранению или повышению ее качества. Одним из таких методов сегодня является высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High-Intensity Focused Ultrasound, HIFU-терапия).

Характеристика метода HIFU

HIFU-терапия представляет собой дистанционный метод локального термического воздействия, применяемый для лечения ряда доброкачественных и злокачественных заболеваний различных органов. Еще в 30-х годах XX века были начаты работы по изучению биологических эффектов, возникающих при воздействии ультразвуковых волн на различные клетки и ткани. Впервые возможность осуществления локального нагрева ткани при фокусировке ультразвуковых волн в одну точку была описана J.G. Lynn и соавт. в 1942 г. В 50-е годы XX столетия Wiliam Fry и соавт. в экспериментальных исследованиях на животных продемонстрировали способность фокусированного ультразвука высокой мощности создавать очаги деструкции ткани в глубоко расположенных зонах головного мозга [1].

Особенностью HIFU-терапии является фокусировка ультразвуковых лучей в одной точке при использовании преобразователей вогнутой формы, в результате чего в точке фокуса возникает ряд биологических эффектов, таких как коагуляционный некроз ткани, акустическая кавитация (стабильная и инерционная), стимулирование местного и системного иммунного ответа на антигены разрушенной ткани, повреждение мелких кровеносных сосудов с активацией процессов экзо- и эндогенной коагуляции, тромбоза и тромбоэмболии мелких капилляров на широком протяжении [2—4].

При осуществлении стандартной ультразвуковой диагностики используется частота ультразвука от 2 до 15 МГц, при этом интенсивность его составляет 0,004—7,5 Вт/см^2. Для достижения летальных и сублетальных изменений клеток в целевой зоне воздействие проводят в частотном диапазоне 0,8—4 МГц с интенсивностью 100—10 000 Вт/см^2 [5].

В последнее время активно изучается возможность применения HIFU-терапии для обеспечения целенаправленной доставки лекарственных препаратов за счет использования термочувствительных липосом либо кавитационного эффекта, увеличивающего проницаемость клеточной мембраны [6].

Сегодня HIFU-терапия может выполняться на различных аппаратах под контролем ультразвукового исследования (USgHIFU) либо магнитно-резонансной томографии (MRgHIFU) **(табл. 1)**.

На сегодняшний момент MRgHIFU одобрено Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The United States Food and Drug Administration, USFDA) для лечения злокачественных новообразований предстательной железы, метастатических очагов в костях скелета, миомотазного поражения матки и эссенциального тремора [7]. Данный вид абляции активно используется в США, Канаде, Австралии, различных странах Европы и Азии. USgHIFU не получило одобрение USFDA для терапии доброкачественных и злокачественных новообразований, но в связи с экономическими преимуществами применяется в ряде стран Азии и Европы, в Мексике [8].

Использование в качестве средства наведения и контроля МРТ-сканера 1,5 или 3 Тесла позволяет получать более качественное изображение целевой области, контролировать процессы, происходящие в ней во время процедуры, осуществлять термометрию, оценивать эффект абляции сразу по ее завершении. Противопоказанием к лечению на данных аппаратах являются наличие ферромагнитных имплантатов, кардиостимуляторов и металлических инородных тел [9]. Применение УЗ-наведения позволяет значительно снизить стоимость процедуры, что повышает доступность аппаратов и методики, однако затрудняет оценку качества абляции сразу после процедуры за счет развития кавитационного «облака», а также не позволяет проводить оценку температурного уровня в очаге воздействия [9, 10].

При сравнении с другими методами термической и нетермической деструкции HIFU имеет ряд преимуществ, к которым относятся: неинвазивность, строгий контроль пространственных параметров зоны воздействия, дозонезависимость и возможность многократного повторения процедуры. Недостатками данного метода являются: временная длительность абляции при лечении крупных очаговых образований, перемещение целевой зоны в процессе дыхательных движений, требующее проведения дополнительных мероприятий, наличие эффекта теплоотведения при локализации очага в непосредственной близости от крупных кровеносных сосудов, невозможность терапии образований, расположенных в газосодержащих органах либо экранируемых ими [9].

Условиями проведения процедуры HIFU служат: отсутствие противопоказаний к проведению наркоза/седации и МРТ (при лечении на аппаратах под МРТ-наведением), визуализация опухолевого образования при УЗИ и его достижимость при фокусировке лучей (при лечении на аппаратах под УЗИ-наведением), способность сохранения дли-

Таблица 1. **Наиболее широко используемые в мире аппараты для осуществления HIFU-терапии злокачественных новообразований (ЗНО) различной локализации**

Table 1. **The world's most commonly used devices for HIFU therapy of cancer at various sites**

Локализация опухоли	Оборудование	Способ наведения
Поджелудочная железа	JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China)	УЗИ
	HIFU system (Chongqing Haifu Tech, Chongqing, China)	УЗИ
	FEPBY02 HIFU system (Yuande Biomedical Engineering Co. Ltd, Beijing, China)	УЗИ
	HIFUNIT-9000 system (Shanghai A&S Sci-Tec Co., Ltd, Shanghai, China)	УЗИ
	HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., LTD, China, 2015)	УЗИ
Печень	JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China)	УЗИ
	HIFU system (Chongqing Haifu Tech, Chongqing, China)	УЗИ
	HIFUINT-9000 system (Shanghai A&S Sci-Tec Co., LTD, Shanghai, China)	УЗИ
	ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics Ltd, Haifa, Israeland Dallas, TX)	МРТ
Молочная железа	JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China)	УЗИ
	Echopulse (Theraclion, Malakoff, France)	УЗИ
	ExAblate 2000 и 2100 (InSightec-TxSonics Ltd, Haifa, Israeland Dallas, TX)	МРТ
	Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands)	МРТ
Предстательная железа	Sonoblate 500 (Sonacare Medical LLC, Charlotte, NC, USA)	УЗИ
	Ablatherm II (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France)	УЗИ
	Focal-One (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France)	УЗИ
	TULSA-PRO (Profound Medical, Inc., Toronto, Canada)	МРТ
	ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics Ltd, Haifa, Israeland Dallas, TX)	МРТ
Кости	ExAblate 2000 и 2100 (InSightec-TxSonics Ltd, Haifa, Israeland Dallas, TX)	МРТ
	Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands)	МРТ
	JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China)	УЗИ

тельного неподвижного положения тела пациентом в пронпозиции, отсутствие декомпенсированной сопутствующей соматической патологии. Наличие рубцов на коже зоны акустического доступа может привести к ее повреждению с развитием ожогов различной степени. Избежать побочных явлений позволяют поворот излучающего комплекса под углом, отключение части излучателей, использование акустических патчей (водостойкие полиэтиленовые пластыри) [11, 12]. При наличии петель кишечника перед целевой зоной их положение изменяют путем наполнения желудка дегазированной водой и использования эластичных баллонов различного диаметра и степени натяжения [13].

В настоящее время наиболее активно изучается безопасность и эффективность HIFU-терапии у больных раком поджелудочной и предстательной железы, злокачественными новообразованиями печени и молочной железы, первичным и вторичным опухолевым поражением костей скелета.

HIFU-терапия у больных со ЗНО поджелудочной железы

Для паллиативного лечения больных раком поджелудочной железы HIFU-терапию в самостоятельном режиме или в комбинации с химио- или лучевой терапией начали применять в странах Азии с конца 1990-х годов [14].

В настоящее время для лечения ЗНО поджелудочной железы данный вид локального воздействия может быть выполнен в различных режимах в зависимости от энергетических параметров оборудования **(табл. 2)** [15, 16].

Применение данных аппаратов демонстрирует сопоставимые показатели безопасности и эффективности. Основными нежелательными явлениями проведения HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы являются: боль в животе, лихорадка, тошнота (28,7—57,1%), локальный склероз подкожной жировой клетчатки (6,7%), ожоги кожи I—III степени (3,4—4,7%), клинико-лабораторная картина обструктивной желтухи (5,2%), развитие острого панкреатита (2,3%), образование панкреатического свища (4,1%), желудочно-кишечное кровотечение (2%), развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы (1,1%) [17].

Проведение HIFU-терапии на фоне системной химиотерапии у пациентов с местно-распространенным раком поджелудочной железы позволяет достигать медианы общей продолжительности жизни в 12,5 мес, а также общей 6-месячной и 1-летней выживаемости в 94,25 и 59,34% случаев соответственно [18—20]. По данным ряда авторов [21—23], после проведения процедур контроль над болевым синдромом может быть достигнут в 78,6—100% случаев.

По данным исследования L.L. Xiong и соавт. [23], проведение HIFU-терапии в рамках паллиативного лечения пациентов со ЗНО поджелудочной железы позволяет достигать медианы общей продолжительности жизни больных со II стадией болезни до 26 мес, с III стадией до 11,2 мес, с IV стадией до 5,4 мес.

Место HIFU-терапии в лечении пациентов со ЗНО поджелудочной железы наглядно демонстрирует опубликованная в 2019 г. работа S.F. Tao и соавт. [19], в которой были оценены безопасность и эффективность проведения HIFU-терапии в комбинации с полихимиотерапией по схеме Gemox у больных со II—IV стадией рака поджелудочной железы на аппарате HIFUNIT-9000 (Shanghai Aishen Sci-Tec Co., Ltd.). В данном исследовании приняли участие 38 больных (21 мужчина и 17 женщин), сред-

***Таблица 2.* Особенности режимов HIFU-терапии на аппаратах с различными энергетическими параметрами**
***Table 2.* Features of HIFU therapy regimens on devices using different energy parameters**

Характеристика	Аппараты, генерирующие УЗ- волны высокой интенсивности	Аппараты, генерирующие УЗ-волны низкой интенсивности
Примеры	JC HIFU system (Chongqing Haifu Tech Co. Ltd, Chongqing, China). HIFU system (Chongqing Haifu Tech, Chongqing, China)	FEPBY02 HIFU system (Yuande Biomedical Engineering Co. Ltd, Beijing, China). HIFUNIT-9000 system (Shanghai A&S Sci-Tec Co., Ltd, Shanghai, China)
Интенсивность УЗ-волн, кВт/см^2	5—20	Менее 5
Кратность выполнения процедур за курс	Однократно	2—16
Необходимость в наркозе/седации	Имеется	Отсутствует
Режим пребывания пациента	Стационарный	Стационарный, амбулаторный

ний возраст пациентов составил 69 лет (диапазон 60—78). Опухоль располагалась в головке, теле и хвосте поджелудочной железы в 16 (41,2%), 13 (33,3%) и 9 (23,7%) случаях соответственно. Функциональный статус 17 (44,7%) пациентов составлял 80 баллов и более по шкале Карновского. У 4 (10,5%) больных был рак поджелудочной железы II стадии, у 15 (39,5%) — III стадии, у 19 (50,0%) — IV стадии. Средний размер опухоли поджелудочной железы составил 42 мм, размеры самого крупного новообразования достигали 84×60 мм. HIFU-терапию проводили на аппарате HIFUNIT-9000 (Shanghai Aishen Sci-Tec Co., Ltd.). За 3 дня до начала лечения пациенты придерживались диеты с исключением газообразующей пищи, утром в день процедуры ограничивали прием воды и пищи. Во время лечения пациенты располагались на аппарате в положении лежа на спине, наркоз или анестезию не использовали. Параметры УЗ-абляции были следующие: интенсивность ультразвука 3—8 кВт/см^2, размер фокусного пятна 3x3x8мм, мощность воздействия 60—100%, время инсонации 0,15—0,2 с, время интервала между импульсами 0,3—0,4 с, число импульсов в одну точку обработки 8—14; количество преобразователей 3—6. После настройки параметров обработки фокус УЗ-лучей перемещался по осям X, Y и Z с охватом всех заранее определенных целевых областей. Процедуры проводили ежедневно, длительность 30—40 мин и общее число 5—16 за курс (медиана 8).

Со следующего дня после завершения абляции всем пациентам начинали системную химиотерапию в режиме GemOx (гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й дни + оксалиплатин 135 мг/м^2 в 1-й день 21-дневного цикла). Каждый пациент прошел не менее 3 курсов химиотерапии.

В процессе проведения HIFU-терапии 4 (10,5%) пациента отмечали невыраженные болевые ощущения в верхней части живота, которые исчезали после корректировки энергетических параметров или прекращения лечения. После окончания процедуры HIFU слабовыраженный болевой синдром в правом подреберье или поясничной области отметили 3 (7,9%) больных; умеренную и выраженную боль, требующую применения НПВС или морфиновых анальгетиков, — 2 (5,2%) пациента, лихорадку до 38,5 °C длительностью 1—3 дня на фоне симптоматического лечения — 2 (5,2%). У 2 (5,2%) больных раком головки поджелудочной железы после лечения развились явления обструктивной желтухи.

Токсические побочные эффекты химиотерапии III—IV степени тяжести включали лейкопению (18,4%), анемию (2,6%), тромбоцитопению (10,5%), рост уровня печеночных ферментов (5,2%), тошноту и рвоту (2,6%).

В течение всего периода наблюдения за пациентами полный ответ опухоли (CR), частичный ответ (PR), стабилизация заболевания (SD) и прогрессирование болезни (PD) отмечены у 1 (2,6%), 6 (15,8%), 22 (57,9%) и 9 (23,7%) соответственно. Частота объективного ответа опухоли (CR + PR) составила 18,4% (7/38), частота контроля заболевания (CR+PR+SD) — 76,3% (29/38). Средний уровень CA19-9 в сыворотке крови составил 247,9±68,6 Ед/мл до лечения и снизился до 193,5±59,4 Ед/мл через 6 нед после лечения HIFU (p<0,05). Снижение выраженности болевого синдрома отметили 90% (27/30) пациентов, редукция дозы анальгетиков наблюдалась у 76,6% (23/30) больных. Улучшение функционального статуса по шкале Карновского было отмечено у 63,3% (19/30) пациентов, увеличение массы тела — у 56,6% (17/30) больных. Уровень болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале достоверно снизился с 5,86±2,13 до лечения до 2,03±0,51 после него (p<0,01).

Медиана наблюдения за пациентами составила 15,5 мес, медиана общей продолжительности жизни — 12,5 мес, 6-месячная и 1-летняя общая выживаемость — 82,13 и 59,34% соответственно. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования была 6,7 мес, 6-месячная и 1-летняя выживаемость до прогрессирования — 53,91 и 16,39% соответственно [19].

HIFU-терапия у больных со ЗНО печени

В 2001 г. F. Wu и соавт. [24] продемонстрировали возможность достижения локального некроза опухолевых клеток после проведения HIFU-терапии у больных гепатоцеллюлярной карциномой.

По данным ряда исследований [25, 26], проведение HIFU-терапии злокачественных очаговых образований печени диаметром 0,9—14 см позволяет добиться контроля над болевым синдромом в 84,8% случаев, частоты полной абляции очага в 69,2—88,8%, снизить уровень госпитальной летальности до 2%, общая 5-летняя выживаемость пациентов увеличилась до 31,8%.

По данным T.T Cheung и соавт. [27], максимальные показатели эффективности метод демонстрирует при воздействии на опухолевые образования печени диаметром до 3 см: КТ/МРТ-признаки полной деструкции опухоли выявляются в 93,3% случаев, показатели общей 1-, 2-и 3-летней выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком достигают 97,4, 88,2 и 81,2% соответственно, 1- и 3-летней безрецидивной выживаемости — 63,6 и 25,9%.

По данным ретроспективного исследования Y. Ji и соавт. [28], при проведении высокоинтенсивной сфо-

кусированной УЗИ-терапии на аппарате HIFUINT-9000 system (Shanghai A&S Sci-Tec Co., LTD, Shanghai, Китай) у 80 больных первичным раком печени и 195 пациентов с метастатическим поражением органа частота объективного ответа опухоли и контроля заболевания составила 71,8 и 81,2% для первой группы и 63,7 и 83,2% для второй группы пациентов соответственно. У больных первичным раком печени средний уровень альфа-фетопротеина и выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале статистически достоверно снизились после лечения по сравнению с исходными уровнями (p<0,05). Среди нежелательных явлений во время проведения HIFU-терапии были отмечены гипертермия (12%) и нарушение сердечного ритма (9,8%), после процедуры — общая слабость (13,1%), лихорадка (11,3%), боль в животе (9,8%), остеонекроз ребер (8,7%), диарея (5,8%), повышение уровня печеночных ферментов (4%), кожная сыпь (2,5%). У 2 (0,7%) больных были выявлены абсцесс печени и нарушение проходимости внепеченочных желчных протоков. Медиана общей продолжительности жизни составила 13 и 12 мес в группах первичного рака печени и метастатического рака печени, общая 1-летняя выживаемость — 70,69 и 48,0% соответственно [28].

Для лечения крупных первичных и вторичных опухолевых очагов печени может быть использована комбинация HIFU-терапии с трансартериальной химиоэмболизацией (ТАХЭ), выполнение которой позволяет уменьшить интенсивность кровотока в опухоли и ограничить эффект теплоотведения при проведении термической абляции.

В 2005 г. в своем исследовании F. Wu и соавт. [29] продемонстрировали результаты лечения 50 больных первичным раком печени IVA стадии с опухолевыми очагами диаметром 4—14 см. Через 1, 6, 12 мес после выполнения комбинированного лечения (HIFU+ТАХЭ) среднее уменьшение диаметра опухолевых образований составило 28,6, 50 и 50% от начальных значений, при выполнении самостоятельной ТАХЭ — 4,8, 10, 0% соответственно (p<0,01). Медиана общей продолжительности жизни пациентов группы HIFU+ТАХЭ достигла 11,3 мес, группы ТАХЭ — 4 мес (p=0,004), общая 1-летняя выживаемость была 42,9 и 0% соответственно (p<0,01).

Целесообразность сочетания HIFU-терапии и ТАХЭ при первичном раке печени также показана в исследовании M. Sun и соавт. [30]. По их данным, добавление к терапии локального термического воздействия статистически достоверно не увеличивало частоту развития осложнений лечения (p>0,05). Основными нежелательными явлениями, связанными с HIFU-терапией, были тошнота и снижение аппетита (8,8%), ожоги кожи (4,4%), эскалация печеночных ферментов (2,9%). После завершения комбинированного лечения авторы отметили наличие полного ответа опухоли в 6 (8,82%) наблюдениях, частичного ответа в 36 (52,94%), стабилизацию заболевания в 15 (22,06%), прогрессирование болезни у 11 (16,18%) больных. Общая частота контроля заболевания составила 83,82%. В группе самостоятельной ТАХЭ полный ответ был получен у 3 (5,56%) пациентов, частичный — у 16 (29,63%), стабилизация процесса диагностирована у 11 (20,37%), прогрессирование заболевания — у 24 (44,44%) больных. Общая частота контроля заболевания составила 55,56% (p<0,05). Общая 3-летняя выживаемость больных группы HIFU+ТАХЭ составила 61,76%, группы ТАХЭ — 40,74% (p<0,05).

HIFU-терапия у больных со ЗНО молочной железы

С начала XXI века изучается техническая возможность, эффективность и безопасность проведения HIFU-терапии под УЗ- или МР-наведением у больных доброкачественными и злокачественными опухолевыми образованиями молочной железы [31].

По данным опубликованного в 2016 г. исследования L. Guan и G. Xu [32], при проведении USgHIFU у больных раком молочной железы I—IIB стадии с последующим выполнением радикального оперативного вмешательства, послеоперационного гистологического и иммуногистохимического исследования наличие коагуляционного некроза в области обработанной опухоли было выявлено у всех больных. Уровень экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в удаленных препаратах группы HIFU был статистически достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной группе и составил 1,31±0,65 и 10,23±2,20 соответственно (p<0,000). Среди основных нежелательных явлений проведения абляции были отмечены отек мягких тканей в проекции опухоли (100%), умеренный болевой синдром на стороне терапии (44%), лихорадка более 38 °С (12%).

По результатам анализа F. Wu и соавт. [33], при проведении иммуногистохимического исследования удаленных препаратов после HIFU-терапии индексы маркировки ядерного антигена пролиферирующих клеток в нормальной ткани молочной железы, первично удаленном раке и термически обработанной опухоли достигают 6, 44 и 0% соответственно. Положительные по молекулам клеточной адгезии CD44v6-клетки обнаруживаются в 4,5% образцов неизмененной ткани молочной железы, в 56% локально необработанной опухоли и не определяются в удаленных препаратах группы HIFU. Матриксная металлопротеиназа-9 не была выявлена в здоровых клетках молочной железы и препаратах после абляции, при этом определялась в 60% образцов первично удаленных опухолей.

По данным ряда авторов [34—37], частота получения полного некроза опухолевого очага по результатам планового морфологического исследования достигает 59—100% при проведении воздействия на аппаратах под УЗ-наведением и 17—96,9% — под МРТ-контролем, в этом случае вероятность развития полного некроза опухоли возрастает при включении в зону обработки не менее 10 мм окружающей опухоль визуально неизмененной ткани молочной железы, а также при размерах опухолевого очага до 5 см.

В исследовании F. Wu и соавт. [38] продемонстрирована возможность достижения 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при проведении консервативного комплексного лечения с включением HIFU-терапии у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы I—IV стадии до 95 и 89% соответственно. При этом за медианное время наблюдения 54,8 мес частота развития локального рецидива заболевания составила лишь 9,1%.

Среди основных преимуществ HIFU-терапии рака молочной железы в настоящее время выделяют удовлетворительную переносимость процедур пациентками и выгодный косметический результат. К основным негативным проявлениям данного вида абляции относят отек мягких тканей молочной железы (16,8—100%), боль в зоне воздействия (40,1—80%), тошноту и рвоту, связанные с проведением наркоза или внутривенной седации (20%), раз-

Таблица 3. **Особенности аппаратов для проведения HIFU-воздействия при раке предстательной железы**
Table 3. **Features of HIFU devices for the treatment of prostate cancer**

Аппарат	Метод наведения	Положение пациента	Доступ	Ограничения
Sonoblate 500 (Sonacare Medical LLC, Charlotte, NC, USA)	УЗИ	Для литотомии	Трансректальный	Переднезадний размер железы + толщина стенки прямой кишки более 37 мм
Ablatherm II (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France)	УЗИ	Лежа на правом боку	»	Переднезадний размер железы более 24 мм, наличие кист объемом более 10 мл, толщина стенки прямой кишки более 6 мм
Focal-One (EDAP TMS, Vaulx-en-Velin, France)	УЗИ	То же	»	Переднезадний размер железы более 40 мм, наличие кист объемом более 10 мл, толщина стенки прямой кишки более 6 мм
TULSA-PRO (Profound Medical, Inc., Toronto, Canada)	МРТ	Для литотомии	Трансуретральный (с эндоректальным охлаждающим зондом)	Сагиттальный размер железы более 50 мм, аксиальный более 60 мм (3 см от уретры), объем железы более 90 мл, кальцинаты и кисты размером более 1 см
ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics Ltd, Haifa, Israeland Dallas, TX)	МРТ	»	Трансректальный	Объем железы более 70 мл, наличие кальцинатов размером 2 мм и более в зоне прохождения УЗ-луча и на расстоянии менее 5 мм от стенки прямой кишки, множественные кисты

вите ожогов кожи I—III степени (4—17%), лихорадку более 38 °C (12%) [39—42].

HIFU-терапия не показана пациенткам с мультицентричным опухолевым ростом, а также при расположении опухолевого очага на расстоянии менее 1 см от кожи или костно-мышечных структур передней грудной стенки [43].

HIFU-терапия у больных со ЗНО предстательной железы

Сегодня локальная термическая УЗ-терапия рака предстательной железы может быть выполнена на довольно широком спектре аппаратов, оборудованных трансректальными диагностическими и терапевтическими зондами, а также модулем циркуляции дегазированной воды для охлаждения тканей прямой кишки **(табл. 3)** [44].

К настоящему моменту только два устройства (Sonoblate и Ablatherm) были одобрены USFDA для лечения злокачественных опухолей предстательной железы. Данный вид воздействия может быть применен в следующих клинических ситуациях: первичное лечение пациентов с локализованным опухолевым процессом в предстательной железе низкого и среднего риска, в качестве спасительной терапии при развитии рецидивов опухоли после ранее проведенного хирургического или лучевого лечения, повторное воздействие после проведенной ранее УЗ-абляции. Термическая обработка может быть осуществлена в объеме всей предстательной железы, ее одной доли (гемиабляция) либо фокусно на опухоль [45].

По данным отечественных авторов, HIFU-терапия может быть рекомендована больным раком предстательной железы при уровне общего ПСА 10 нг/мл и менее, наличии опухоли с суммой Глисона 6 и менее, максимальном размере органа на момент начала локального лечения до 40 см^3, а также отсутствии макрокальцинатов диаметром более 10 мм [46]. При этом в качестве показаний к данному виду термической абляции предлагаются: невозможность выполнения радикальной простатэктомии в связи с отягощенным общим соматическим статусом; наличие местного рецидива заболевания после проведенного радиотерапевтического пособия или радикального хирургического лечения; альтернатива динамическому наблюдению при наличии клинически незначимого заболевания; в случаях технической невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства; при отказе пациента от других методов лечения [46].

В 2013 г. R. Ganzer и соавт. [47] продемонстрировали безопасность и эффективность HIFU-терапии всего объема предстательной железы на аппарате Ablatherm у 538 больных с локализованной формой болезни. 10-летняя биохимическая безрецидивная выживаемость пациентов с низким, средним и высоким риском составила 71, 63 и 32% соответственно. При среднем сроке наблюдения 8,1 года генерализация болезни была отмечена у 0,4, 5,7 и 15,4% пациентов с низким, средним и высоким риском соответственно. Летальность от рака предстательной железы составила 3,3% (0, 3,8 и 11% в группах низкого, среднего и высокого риска соответственно) [47].

Основные негативные симптомы после HIFU-терапии рака предстательной железы включают учащенное мочеиспускание в 1-й месяц после абляции (19%), инфравезикальную обструкцию (9—28,3%), стрессовое недержание мочи (12—32,5%), образование ректоуретрального свища (0,3—0,7%). Сохранение потенции наблюдается у 25,4—42,3% пациентов [47—50].

По данным ряда исследований, проведение гемиабляции на аппарате Ablatherm у больных с односторонним локализованным раком предстательной железы демонстрирует общую 2-летнюю выживаемость без радикального лечения до 89%. При медиане наблюдения в 12 мес данный вид терапии позволяет добиться полного патоморфоза опухоли по данным морфологического исследования биоптатов у 83,6% пациентов, снижения уровня общего ПСА до 1,5—1,3 нг/мл, сохранения эректильной функции в 78% случаев, отсутствия симптомов недержания мочи у 97% больных [50—52].

Одним из преимуществ HIFU-терапии является возможность повторного проведения процедуры. Дополнительная обработка позволяет пролонгировать время достижения локального контроля опухоли. Частота повторных абляций при раке предстательной железы достигает

29—40%. Однако при проведении повторного HIFU увеличивается и частота развития местных осложнений [53, 54].

В 2018 г. S. Dason и соавт. [55] продемонстрировали результаты проведения данного вида локального термического воздействия у 24 больных локализованным рецидивным раком предстательной железы после лучевого лечения. Средний возраст пациентов на момент проведения HIFU-терапии составил 68 лет, медиана уровня общего ПСА — 4,02 нг/мл. HIFU-терапию проводили на аппарате Ablatherm, средний объем обработки ткани железы был 23,8 мл. Медиана наблюдения за пациентами составила 31 мес, медиана времени до достижения самого низкого значения (надира) ПСА после лечения — 3 мес, средний уровень надира ПСА — 0,04 нг/мл. Рецидив заболевания наблюдался у 9 (38%) пациентов при медиане времени 18 мес. 2- и 5-летняя безрецидивная выживаемость после проведения УЗ-абляции была 66,3 и 51,6% соответственно. Статистически достоверную связь с отдаленными результатами продемонстрировал только надир ПСА (p<0,001), достоверной разницы между отдаленными результатами в группах дистанционной лучевой терапии и брахитерапии не отмечено.

HIFU-терапия у больных с ЗНО костей

Эффективность симптоматического проведения HIFU-терапии вторичных очаговых образований костей определяется высоким коэффициентом поглощения ультразвука кортикальным слоем и его низкой теплопроводностью, что позволяет концентрировать энергию в области надкостницы и в результате термического воздействия приводить к местной денервации кости [56, 57].

Основной целью выполнения УЗ-абляции при наличии первичного или вторичного опухолевого поражения костей является снижение выраженности локального болевого синдрома и повышение качества жизни пациентов [58].

В настоящее время для лечения ЗНО костей в Европе одобрены две системы HIFU с МР-наведением (ExAblate 2000 и Sonalleve MR HIFU system), однако имеется ряд публикаций, демонстрирующих возможность осуществления абляции костных метастазов на аппарате под УЗ-контролем — JC Focused Ultrasound Therapeutic System.

Основными показаниями к проведению данных процедур в случае вторичного опухолевого поражения костей скелета являются: локализованный болевой синдром 4 балла и более по визуально-аналоговой шкале боли, наличие максимум двух симптомных доминирующих очагов, ожидаемая продолжительность жизни пациента более 3 мес, отсутствие выраженных отклонений в гемокоагулограмме. В качестве критериев исключения больных для HIFU описывают: наличие диссеминированных болезненных метастазов, риск перелома целевой кости, остеобластический тип поражения, расположение очага на расстоянии менее 1 см от критических структур (суставов, магистральных сосудисто-нервных пучков, кожи и подкожной жировой клетчатки) [59, 60].

В 2014 г. M.D. Hurwitz и соавт. [61] продемонстрировали результаты рандомизированного плацебо-контролируемого слепого многоцентрового исследования безопасности и эффективности проведения MP-HIFU костных метастазов с симптоматической целью. В исследование вошло 112 пациентов основной и 35 группы контроля, которые статистически различались только по полу. Первичная эффективность абляции оценивалась через 3 мес по комбинированной конечной точке, отражающей изменения уровня болевого синдрома по шкале от 0 до 10 баллов и потребления эквивалентной суточной дозы морфина. Положительным ответом считались снижение уровня боли минимум на 2 балла и отсутствие увеличения потребления морфина более чем на 25% от исходного уровня. Локальное лечение проводили на аппарате ExAblate MRgFUS system. Среднее время процедуры составило 83±43 мин. Нежелательные явления HIFU-терапии были выявлены у 45,5% пациентов, среди которых 32,1% больных отмечали боль во время процедуры, 8% — позиционные болевые ощущения, вызванные длительным сохранением положения тела в одном и том же положении, 4,5% — боль в зоне воздействия после процедуры, 1,8% — слабость, 1,8% — явления нейропатии, выражающиеся в слабости мышц сгибателей бедра, 1,8% — перелом кости, 1,8% — ожог кожи III степени, менее 1% больных отметили явления гематурии, лихорадки, миозита, онемения кожи, кожную сыпь. Большинство осложнений (60,3%) были преходящими и разрешались в день лечения, 14,3% сохранялись в течение недели. Положительный ответ был достигнут у 72 (64,3%) пациентов из 112 в основной группе и у 7 (20%) из 35 группы плацебо через 3 мес после лечения (p<0,001). В группе MP-HIFU 23,2% больных отметили полный регресс болевого синдрома, в группе контроля 5,7%, динамика изменения среднего уровня составила 3,6±3,1 и 0,7±2,4 (p<0,001) соответственно, 28 и 14% пациентов полностью прекратили прием морфина, а 17 и 0% сократили его дозировку в группе MP-HIFU и плацебо соответственно. При оценке уровня качества жизни больных по шкале Brief Pain Inventory (BPI-QoL) через 3 мес после проведения HIFU-терапии его уровень был выше исходного на 2,4 балла (p<0,001) [61].

Высокий процент достижения полного клинического эффекта при проведении MP-HIFU у 30 больных с неспинальной остеоидной остеомой продемонстрировали D. Geiger и соавт. [62]. Техническая выполнимость процедуры составила 100%, полный клинический эффект диагностирован у 90% больных в течение 12 мес наблюдения. Авторы отметили статистически достоверное снижение среднего уровня болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале с 8 до 1 балла (p<0,001) при отсутствии осложнений лечения.

W. Chen и соавт. [63] продемонстрировали эффективность и безопасность проведения HIFU-терапии первичных злокачественных новообразований костей на аппарате под УЗ-наведением. В исследование вошло 80 пациентов: 48 мужчин, 32 женщины; средний возраст составил 21,9 года; диапазон — 5—89 лет. Критериями включения являлись: невозможность выполнения радикального оперативного вмешательства или отказ пациента от него, исчерпанность стандартных методов противоопухолевого лечения, ожидаемое улучшение функции конечности после УЗ-абляции. Критериями исключения служили: первичное злокачественное новообразование костей позвоночника или черепа, первичное злокачественное новообразование костей с патологическим переломом, предшествующая лучевая терапия в дозе более 45 Гр, выраженная деформация сустава, инвазия опухоли в кожу, соматический статус по шкале Карновского 70% или ниже. У 78% пациентов был установлен клинический диагноз остеосаркомы, у 12,5% — хондросаркомы, у 3,75% — саркомы Юинга. Большая часть (75%) пациентов имели IIb стадию болезни, 25% — III стадию. Высокоинтенсивную фоку-

сированную УЗ-абляцию проводили на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System. Диапазон воздействия включал зону поражения кости, 1—2 см нормальной мягкой ткани и 3—5 см нормальной кости, прилегающей либо к поражению, либо к суставным пространствам. Время воздействия варьировало от 2 до 12 ч (среднее 6,8 ч) в зависимости от размера опухоли и уровня кровоснабжения. Среднее количество сеансов HIFU составило 1,35 (диапазон 1—4). Во время локального лечения все пациенты отмечали умеренную боль в зоне воздействия, купирующуюся самостоятельно, пероральными или инъекционными анальгетиками в течение 2—3 дней. Местный отек мягких тканей в зоне акустического доступа также наблюдался у всех пациентов сразу после процедуры, достигал своего пика на следующий день, полностью разрешался в среднем в течение 19 дней. Гипертермия до 38,5°С была зарегистрирована у 12% пациентов и сохранялась в течение 3 дней после HIFU. Ожоги кожи были отмечены у 21,25% больных (I степени у 16 пациентов, III у 1 больного). Поражение периферических нервов наблюдалось в 12% случаев, перелом кости — в 8%, слабость связок — в 4%, эпифизиолиз или вторичная инфекция — в 2%. Среди побочных эффектов 6 переломов костей, 2 эпифизиолиза, 2 вторичные инфекции и 1 ожог кожи требовали хирургического вмешательства. По данным инструментальных методов обследования, полный некроз опухоли после лечения был отмечен у 86% пациентов. Среди неблагоприятных факторов, препятствующих абляции, были выделены максимальный диаметр опухолевого очага более 10 см, расположение опухоли в костях малого таза. В случае развития полного некроза опухоли частота локального рецидива составила 7% за средний период наблюдения 36,8 мес. Общая 1-, 2-, 3-, 4- и 5-летняя выживаемость больных была 89,8, 72,3, 60,5, 50,5, и 50,5% (у больных раком IIb стадии 93,3, 82,4, 75,0, 63,7, 63,7% и у пациентов с III стадией заболевания 79,2, 42,2, 21,1, 15,8, 15,8% соответственно). Выживаемость пациентов, завершивших протокол лечения (необходимое число сеансов HIFU и полноценный объем химиотерапии), была достоверно выше, чем у лиц, получивших лечение не в полном объеме (p<0,001).

Обсуждение

Таким образом, обобщая вышеописанное, можно сделать вывод о наличии абсолютных условий проведения высокоинтенсивной УЗИ- терапии, которыми являются визуализация опухолевого образования при УЗИ/МРТ (в зависимости от способа навигации аппарата), а также наличие технической возможности полноценной обработки всего объема опухоли с учетом конкретного фокусного расстояния излучателей аппарата.

На основании имеющейся в настоящее время экспериментальной и клинической информации можно определить основной контингент онкологических больных, которым может быть рекомендовано проведение HIFU-терапии. К таким пациентам могут быть отнесены:

— больные раком поджелудочной железы II стадии в случае ослабленного соматического статуса (ECOG=2), при наличии высокого риска развития хирургических и анестезиологических осложнений во время проведения радикального оперативного вмешательства (соматически неоперабельные пациенты), а также пациенты с локализованными формами заболевания и статусом ECOG=0—1 при отказе от реализации других методов противоопухолевого лечения;

— больные раком поджелудочной железы III стадии (ECOG=0—2), а также IV стадии при наличии метастатического поражения одного органа/системы органов и функциональным статусом ECOG=0—2;

— пациенты с первичными или вторичными злокачественными образованиями в печени количеством до 3 включительно, размером не более 5 см, при наличии объективного ответа опухолевого процесса на системное противоопухолевое лечение;

— соматически неоперабельные больные раком молочной железы при отсутствии отдаленных метастазов и достижении объективного ответа опухолевого процесса на противоопухолевое лечение;

— соматически неоперабельные больные локализованным раком предстательной железы низкого и среднего риска, а также в случае технической невозможности выполнения радикального оперативного вмешательства, отказа пациента от других методов лечения;

— пациенты с клинической картиной местного рецидива рака предстательной железы после проведенной лучевой терапии, брахитерапии или радикальной простатэктомии;

— пациенты с симптоматическими (болевой синдром по визуально-аналоговой шкале 4 балла и более) первичными и метастатическими злокачественными новообразованиями костей скелета с явлениями деструкции кортикального отдела кости при невозможности проведения радикального хирургического лечения или отказе больного от него.

В качестве противопоказаний к проведению данного вида локального термического воздействия можно выделить:

1) общие причины:

— противопоказания к проведению МРТ для применения аппаратов под МР-наведением (ферромагнитные имплантаты, кардиостимуляторы, металлические инородные тела);

— невозможность визуализации опухолевого образования при УЗИ для применения аппаратов под УЗ-наведением;

— недостаточность акустического доступа к опухоли (например, подпаянные петли кишечника на пути УЗ-волн, выраженные рубцовые изменения на коже в области акустического окна, не позволяющие достичь необходимых терапевтических показателей воздействия);

— расположение очагового образования вне зоны досягаемости терапевтического модуля;

— расположение опухолевого очага на расстоянии менее 1 см от поверхности кожи;

— значительная генерализация опухолевого процесса по двум органам/системам органов и более;

— мультицентричный рост опухоли;

— острый воспалительный процесс в области воздействия или зоне акустического доступа;

— выраженный асцит (для лечения опухолей интраабдоминальной локализации);

— наличие язвенных или открытых послеоперационных дефектов мягких тканей зоны акустического доступа;

— наличие декомпенсированной сопутствующей патологии;

— функциональный статус пациента ECOG=3—4;

— невозможность сохранения длительного неподвижного положения тела в прон-позиции;

2) частные причины:

— расположение опухолевого очага на расстоянии менее 1 см от поверхности кожи или передней грудной стенки, а также менее 2 см от сосково-ореолярной зоны (для опухолей молочной железы);

— превышение допустимого объема предстательной железы, наличие кальцинатов и кист размером более 1см в диаметре **(см. табл. 2)**;

— предшествующие операции на прямой кишке, выраженные мочевые обструктивные симптомы при раке предстательной железы;

— цирроз печени класса С по классификации Чайлд—Пью, выраженные нарушения свертывающей системы крови (при лечении очаговых образований печени);

— локализация метастатического очага в костях черепа и позвоночника, выраженный остеолизис, остеобластический тип поражения, наличие несросшегося патологического перелома, вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудисто-нервных стволов, суставов, кожи и подкожной жировой клетчатки (при лечении опухолей кости);

— предшествующая лучевая терапия в дозе более 45 Гр при абляции ЗНО кости.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Москвичева Л.И., Каприн А.Д., Костин А.А., Самсонов Ю.В., Исаев А.Р. Возможности HIFU-терапии на современном этапе. *Исследования и практика в медицине.* 2016;3(3):76-82.
Suleimanov EA, Filonenko EV, Moskvicheva LI, Kaprin AD, Kostin AA, Samsonov YuV, Isaev AR. The possibility of HIFU therapy at the present stage. *Research and Practical Medicine Journal = Issledovaniya i praktika v meditsine.* 2016;3(3):76-82. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2409-2231-2016-3-3-8
2. Maresca D, Lakshmanan A, Abedi M, Bar-Zion A, Farhadi A, Lu GJ, eds. Biomolecular ultrasound and sonogenetics. *Annu Rev Chem Biomol Eng.* 2018;9:229-252. https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060817-084034
3. van den Bijgaart RJE, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer J, den Brok MH, Adema GJ. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:247-258. https://doi.org/10.1007/s00262-016-1891-9
4. Zhou YF. HIFU in tumor ablation. *World J Clin Oncol.* 2011;2(1):8-27.
5. Siedek F, Yeo SY, Heijman E, Grinstein O, Bratke G, Heneweer C, eds. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU): technical background and overview of current clinical applications (Part 1). *Rofo.* 2019;191(6):522-530. https://doi.org/10.1055/a-0817-5645
6. Boissenot T, Bordat A, Fattal E, Tsapis N. Ultrasound-triggered drug delivery for cancer treatment using drug delivery systems: From theoretical considerations to practical applications. *J Control Release.* 2016;241:144-163. https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2016.09.026
7. Elhelf IAS, Albahar H, Shah U, Oto A, Cressman E, Almekkawy M. High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends. *Diagn Interv Imaging.* 2018;99(6):349-359. https://doi.org/10.1016/j.diii.2018.03.001
8. Clark NA, Mumford SL, Segars JH. Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26:151-161. https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000070
9. Li S, Wu PH. Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer. *Chin J Cancer.* 2013;32:441-452. https://doi.org/10.5732/cjc.012.10104
10. Cain-Nielsen AH, Moriarty JP, Stewart EA, Borah BJ. Cost-effectiveness of uterine-preserving procedures for the treatment of uterine fibroid symptoms in the USA. *J Comp Eff Res.* 2014;3:503-514. https://doi.org/10.2217/cer.14.32
11. Zhu Y, Keserci B, Viitala A, Wei J, Yang X, Wang X. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation to treat uterine fibroids through the abdominal scars using scar patch: a case report. *J Ther Ultrasound.* 2016;4:20. https://doi.org/10.1186/s40349-016-0064-9
12. Keserci B, Nguyen D. Volumetric magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids through abdominal scars: the impact of a scar patch on therapeutic efficacy and adverse effects. *J Ther Ultrasound.* 2017;5:22. https://doi.org/10.1186/s40349-017-0100-4
13. Lozinski T, Filipowska J, Krol P, Kubaty A, Wegrzyn P. Oxytocin administration in high-intensity focused ultrasound treatment of myomata. *Biomed Res Int.* 2018;2018:7518026. https://doi.org/10.1155/2018/7518026
14. Zhou Y. High-intensity focused ultrasound treatment for advanced pancreatic cancer. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:205325. https://doi.org/10.1155/2014/205325
15. Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20:16480-16488. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16480
16. Diana M, Schiraldi L, Liu YY, Memeo R, Mutter D, Pessaux P, Marescaux J. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-biliopancreatic and the digestive system — current state of the art and future perspectives. *Hepatobiliary Surg Nutr.* 2016;5(4):329-344. https://doi.org/10.21037/hbsn.2015.11.03
17. Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы. *Сибирский онкологический журнал.* 2021;20(3):18-27.
Bolotina LB, Moskvicheva LI, Kornietskaya AL, Sidorov DV, Grishin NA, Lozhkin MV, Kaprin AD. Preliminary evaluation of the effectiveness of HIFU-therapy in patients with pancreatic cancer. *Siberian Journal of Oncology=Sibirskii onkologicheskii zhurnal.* 2021;20(3):18-27. (In Russ.). https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27
18. Ji Y, Zhang Y, Zhu J, Zhu L, Zhu Y, Hu K, Zhao H. Response of patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma to high-intensity focused ultrasound treatment: a single-center, prospective, case series in China. *Cancer Manag Res.* 2018;10:4439-4446. https://doi.org/10.2147/cmar.s173740
19. Tao SF, Gu WH, Gu JC, Zhu ML, Wang Q, Zheng LZ. Focused ultrasound (HIFU) in combination with gemcitabine and oxaliplt-

atin (gemox) on treating elderly middle and advanced pancreatic cancer. *Onco Targets Ther.* 2019;12:9735-9745. https://doi.org/10.2147/ott.s220299

20. Zhou D, Lv W, Yan T, Wang G, Zhao W, Zhang T, Zhou D. High-intensity focused ultrasound therapy in combination with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:687-691. https://doi.org/10.2147/tcrm.s90567
21. Wang K, Chen Z, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P, Chen L, Liu L. Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia*. 2011;27:101-107. https://doi.org/10.3109/02656736.2010.525588
22. Li PZ, Zhu SH, He W, Zhu LY, Liu SP, Liu Y, Wang GH, Ye F. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012;11:655-660. https://doi.org/10.1016/s1499-3872(12)60241-0
23. Xiong LL, Hwang JH, Huang XB, Yao SS, He CJ, Ge XH, Ge HY, Wang XF. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP.* 2009;10:123-129.
24. Wu F, Wang Z, Chen W. Pathological study of extracorporeally ablated hepatocellular carcinoma with high-intensity focused ultrasound. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2001;23:237-239.
25. Xu G, Luo G, He L, Li J, Shan H, Zhang R, Li Y, Gao X, Lin S, Wang G. Follow-up of high-intensity focused ultrasound treatment for patients with hepatocellular carcinoma. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37:1993-1999. https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2011.08.011
26. Ng KK, Poon RT, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Tung H, Chu F, Tso WK, Yu WC, Lo CM, Fan ST. High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2011;253:981-987. https://doi.org/10.1097/sla.0b013e3182128a8b
27. Cheung TT, Fan ST, Chu FS, Jenkins CR, Chok KS, Tsang SH, Dai WC, Chan AC, Chan SC, Yau TC, Poon RT, Lo CM. Survival analysis of high-intensity focused ultrasound ablation in patients with small hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford).* 2013;15(8):567-573. https://doi.org/10.1111/hpb.12025
28. Ji Y, Zhu J, Zhu L, Zhu Y, Zhao H. High-intensity focused ultrasound ablation for unresectable primary and metastatic liver cancer: real-world research in a Chinese Tertiary Center With 275 Cases. *Front Oncol.* 2020;10:519164. https://doi.org/10.3389/fonc.2020.519164
29. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, Zhu H, Li KQ, Jin CB, Xie FL, Su HB. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology*. 2005;235:659-667. https://doi.org/10.1148/radiol.2352030916
30. Sun M, Shang P, Bai J, Li S, Li M. High-intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization improves long-term efficacy and prognosis of primary liver cancer. *J Clin Lab Anal.* 2021;35(2):e23633. https://doi.org/10.1002/jcla.23633
31. Москвичева Л.И. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы. *Исследования и практика в медицине.* 2018;5(3):67-76. Moskvicheva L.I. High-intensity focused ultrasonic ablation of breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal = Issledovaniya i praktika v meditsine*. 2018;5(3):67-76. (In Russ.). https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-3-6
32. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol.* 2016;14(1):153. https://doi.org/10.1186/s12957-016-0908-3
33. Wu F, Wang ZB, Cao YDe, Chen WZ, Bai J, Zou JZ, Zhu H. A randomised clinical trial of high-intensity focused ultrasound ablation for the treatment of patients with localised breast cancer. *Br J Cancer.* 2003;89(12):2227-2233. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601411
34. Merckel LG, Knuttel FM, Deckers R, van Dalen T, Schubert G, Peters NH, et al. First clinical experience with a dedicated MRI-guided high-intensity focused ultrasound system for breast cancer ablation. *Eur Radiol.* 2016;26(11):4037-4046. https://doi.org/10.1007/s00330-016-4222-9
35. Li S, Wu PH. Magnetic resonance image-guided versus ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of breast cancer. *Chin J Cancer.* 2013;32(8):441-452. https://doi.org/10.5732/cjc.012.10104
36. Schmitz AC, Gianfelice D, Daniel BL, Mali WP, van den Bosch MA. Image-guided focused ultrasound ablation of breast cancer: current status, challenges, and future directions. *Eur Radiol.* 2008;18(7):1431-1441. https://doi.org/10.1007/s00330-008-0906-0
37. Gianfelice D, Khiat A, Amara M, Belblidia A, Boulanger Y. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of breast cancer: correlation of dynamic contrast-enhanced MRI with histopathological findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2003;82(2):93-101. https://doi.org/10.1023/B:BREA.0000003956.11376.5b
38. Wu F, Wang ZB, Zhu H, Chen WZ, Zou JZ, Bai J, et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;92(1):51-60. https://doi.org/10.1007/s10549-004-5778-7
39. Peek MC, Ahmed M, Napoli A, ten Haken B, Mc Williams S, Usiskin SI, et al. Systematic review of high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102(8):873-882. https://doi.org/10.1002/bjs.9793
40. Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, Chou MC, Yeh GP. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy. *J Cancer.* 2016;7(3):225-231. https://doi.org/10.7150/jca.13906
41. Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195(3):W245-252. https://doi.org/10.2214/AJR.09.3321
42. Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS One.* 2011;6(12):e26110. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026110
43. Cavallo Marincola B, Pediconi F, Anzidei M, Miglio E, Di Mare L, Telesca M, et al. High-intensity focused ultrasound in breast pathology: non-invasive treatment of benign and malignant lesions. *Expert Rev Med Devices.* 2015;12(2):191-199. https://doi.org/10.1586/17434440.2015.986096
44. Sundaram KM, Chang SS, Penson DF, Arora S. Therapeutic ultrasound and prostate cancer. *Semin Intervent Radiol.* 2017;34(2):187-200. https://doi.org/10.1055/s-0037-1602710
45. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, Scott R, Allen C, Van der Meulen J, Emberton M. Focal therapy for localised unifocal and multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):622-632. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70121-3
46. Аполихин О.И, Сивков А.В, Шадеркин И.А, Кешишев Н.Г, Ковченко Г.А. HIFU-терапия рака предстательной железы. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2011;2-3:48-52. Apolikhin OI, Sivkov AV, Shaderkin IA, Keshishev NG, Kovchenko GA. HIFU-therapy of prostate cancer. *Experimental and Clinical Urology= Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2011;2-3:48-52. (In Russ.).

47. Ganzer R, Fritsche HM, Brandtner A, Bründl J, Koch D, Wieland WF, Blana A. Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *BJU Int.* 2013;112(3):322-329. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11715.x

48. Crouzet S, Chapelon JY, Rouvière O, Mege-Lechevallier F, Colombel M, Tonoli-Catez H, Martin X, Gelet A. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur Urol.* 2014;65(5):907-914. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2013.04.039

49. Dickinson L, Arya M, Afzal N, Cathcart P, Charman SC, Cornaby A, Hindley RG, Lewi H, McCartan N, Moore CM, Nathan S, Ogden C, Persad R, van der Meulen J, Weir S, Emberton M, Ahmed HU. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of nonmetastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *Eur Urol.* 2016;70(4):668-674. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.054

50. Соловов В.А., Орлов А.Е., Воздвиженский М.О., Фесенко Д.В., Матяш Я.С., Копылов А.В., Хаметов Р.З., Печенина И.А. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция (HIFU) рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2015;17(2-3):682-685.
Solovov VA, Orlov AE, Vozdvizhensky MO, Fesenko DV, Matyash YaS, Kopylov AV, Khametov RZ, Pechenina IA. High-intensity focused ultrasound ablation (HIFU) of prostate cancer in 976 patients: 7-year results. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2015;17(2-3):2-685. (In Russ.).

51. Cordeiro ER, Cathelineau X, Thüroff S, Marberger M, Crouzet S, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110(9):1228-1242. https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2012.11262.x

52. Rischmann P, Gelet A, Riche B, Villers A, Pasticier G, Bondil P, Jung JL, Bugel H, Petit J, Toledano H, Mallick S, Rouvière O, Rabilloud M, Tonoli-Catez H, Crouzet S. Focal high intensity focused ultrasound of unilateral localized prostate cancer: a prospective multicentric hemiablation study of 111 patients. *Eur Urol.* 2017;71(2):267-273. https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.09.039

53. Berge V, Dickinson L, McCartan N, Hindley RG, Diep LM, Emberton M, Ahmed HU. Morbidity associated with primary high intensity focused ultrasound and redo high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer. *J Urol.* 2014;191(6):1764-1769. https://doi.org/10.1016/j.juro.2013.12.036

54. Mearini L, Porena M. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: past, present, and future. *Indian J Urol.* 2010;26(1):4-11. https://doi.org/10.4103/0970-1591.60436

55. Dason S, Wong NC, Allard CB, Hoogenes J, Orovan W, Shayegan B. High-intensity focused ultrasound (HIFU) as salvage therapy for radio-recurrent prostate cancer: predictors of disease response. *Int Braz J Urol.* 2018;44(2):248-257. https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0025

56. Namba H, Kawasaki M, Izumi M, Ushida T, Takemasa R, Ikeuchi M. Effects of MRgFUS treatment on musculoskeletal pain: comparison between bone metastasis and chronic knee/lumbar osteoarthritis. *Pain Res Manag.* 2019;2019:4867904. https://doi.org/10.1155/2019/4867904

57. Liberman B, Gianfelice D, Inbar Y, Beck A, Rabin T, Shabshin N, Chander G, Hengst S, Pfeffer R, Chechick A, Hanannel A, Dogadkin O, Catane R. Pain palliation in patients with bone metastases using MR-guided focused ultrasound surgery: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(1):140-146. https://doi.org/10.1245/s10434-008-0011-2

58. Harding D, Giles SL, Brown MRD, Ter Haar GR, van den Bosch M, Bartels LW, Kim YS, Deppe M, deSouza NM. Evaluation of quality of life outcomes following palliative treatment of bone metastases with magnetic resonance-guided high intensity focused ultrasound: An International Multicentre Study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2018;30(4):233-242. https://doi.org/10.1016/j.clon.2017.12.023

59. Ringe KI, Panzica M, von Falck C. Thermoablation of bone tumors. *Rofo.* 2016;188(6):539-550. https://doi.org/10.1055/s-0042-100477

60. Bertrand AS, Iannessi A, Natale R, Beaumont H, Patriti S, Xiong-Ying J, Baudin G, Thyss A. Focused ultrasound for the treatment of bone metastases: effectiveness and feasibility. *J Ther Ultrasound.* 2018;6:8. https://doi.org/10.1186/s40349-018-0117-3

61. Hurwitz MD, Ghanouni P, Kanaev SV, Iozeffi D, Gianfelice D, Fennessy FM, Kuten A, Meyer JE, LeBlang SD, Roberts A, Choi J, Larner JM, Napoli A, Turkevich VG, Inbar Y, Tempany CM, Pfeffer RM. Magnetic resonance-guided focused ultrasound for patients with painful bone metastases: phase III trial results. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5):dju082. https://doi.org/10.1093/jnci/dju082

62. Geiger D, Napoli A, Conchiglia A, Gregori LM, Arrigoni, Bazzocchi A, Busacca M, Moreschini O, Mastantuono M, Albisinni U, Masciocchi C, Catalano C. MR-guided focused ultrasound (MRgFUS) ablation for the treatment of nonspinal osteoid osteoma: a prospective multicenter evaluation. *J Bone Joint Surg Am.* 2014;96(9):743-771. https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00903

63. Chen W, Zhu H, Zhang L, Li K, Su H, Jin C, Zhou K, Bai J, Wu F, Wang Z. Primary bone malignancy: effective treatment with high-intensity focused ultrasound ablation. *Radiology*. 2010;255(3):967-978. https://doi.org/10.1148/radiol.10090374

Поступила 19.07.2021
Received 19.07.2021
Принята в печать 01.09.2021
Accepted 01.09.2021