

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛАЦИЯ: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Г.И. Назаренко, В.Ш. Чен, А.Н. Хитрова

Медицинский центр Центрального банка Российской Федерации, Москва;
Медицинский университет г. Чунцин (Китайская Народная Республика)

Прицельное воздействие фокусированным ультразвуком высокой энергии на ткань опухоли вызывает ее полный коагуляционный некроз без повреждения окружающих опухоль здоровых тканей. В статье рассмотрены возможности ультразвуковой абляции в качестве метода локального лечения опухолей костей и мягких тканей. Подробно изложены физические принципы метода, критерии отбора пациентов, технология лечения, основные клинические результаты и способы их оценки. К преимуществам метода относятся неинвазивность, меньшая травматичность, меньшая техническая сложность и зависимость от квалификации специалиста по сравнению с методами хирургического органосохраняющего лечения и другими методами абляции. В случае необходимости ультразвуковая абляция может быть проведена несколько раз. Эффект воздействия не зависит от гистологического строения опухоли. Описаны возможные осложнения (вторичная инфекция в зоне коагуляционного некроза, повреждение периферических нервных стволов, патологические переломы), а также способы их предупреждения.

Ключевые слова: опухоли костей и мягких тканей, лечение фокусированным ультразвуком высокой энергии (ультразвуковая абляция).

Ultrasound Ablation: New Possibilities for Treatment of Bone and Soft-Tissue Tumors

G.I. Nazarenko, V.Sh. Chen, A.N. Khitrova

Focused high intensity ultrasound (HIFU) with sighting influence on tumor enabled to cause its complete coagulative necrosis without damage to intact environmental tissues. The possibilities of ultrasound ablation as the method of local treatment of bone and soft-tissue tumor were considered. Physical principles of method, criteria for patient selection, treatment technique as well as clinical outcomes and their evaluation were presented. Advantages of method are non-invasiveness, less traumatization, less technical complexity and dependence on surgeon skill compared with other sparing operations and methods of ablation. When necessary HIFU may be repeated several times. Effect of HIFU is independent on tumor type. Possible complications (secondary infection in coagulative necrosis zone, peripheral nerves damage, pathological fractures) and measures of their prevention are presented.

Key words: bone and soft-tissue tumors, treatment with focused high intensity ultrasound (ultrasound ablation).

Современная концепция хирургического лечения опухолей костей и мягких тканей построена на базовых принципах онкологии — соблюдение абластичности и радикальности, а также на правилах ортопедической хирургии — максимально возможное сохранение функции пораженной конечности и качества жизни больного [2, 3]. Комбинированное лечение опухолей костей, включающее органосохраняющее хирургическое вмешательство (в случаях, когда оно возможно) и химиолучевую терапию, показало неплохие результаты — конечность при этом сохраняется, а летальность не увеличивается по сравнению с таковой при ампутациях. Такое лечение стало стандартом во многих странах Европы, Азии и США. Органосохраняющие операции выполняются в два этапа: первый этап — иссечение опухолевой ткани, второй этап — реконструкция кости. На втором этапе произво-

дится имплантация искусственного протеза, аутологичного или аллогенного костного трансплантата либо собственной удаленной костной ткани, подвергнутой экстракорпоральной дезактивации различными методами физического или химического воздействия. Тем не менее, хирургическое вмешательство всегда имеет определенный уровень осложнений, летальности, вызывает иммуносупрессию, увеличивает риск опухолевой диссеминации. Восстановительный период обычно весьма продолжителен.

Ультразвуковая абляция является новым, реально неинвазивным, безопасным, органосохраняющим методом лечения опухолей костно-мышечной системы. В англоязычной литературе данное воздействие обозначают аббревиатурой HIFU (*high intensity focused ultrasound* — высокоэнергетический фокусированный ультразвук). При ультразву-

ковой абляции опухоли кости необходимости в выполнении костной реконструкции нет, поскольку иссечения пораженного отдела кости и мягких тканей не производится, целостность кожных покровов, здоровых мягких тканей не нарушается.

Описаны три основных механизма повреждающего действия HIFU. *Первый и основной механизм* — термическая абляция [16, 29]. Ультразвук высокой энергии обладает уникальным свойством проникать через ткани, не повреждая их, однако при фокусировке в небольшой зоне он вызывает моментальное, в течение одной секунды, повышение температуры до 90 °С, 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 HIFU методом реально неинвазивного локального лечения.

Вторым механизмом является акустическая кавитация, приводящая к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса [21]. Ультразвук вызывает вибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются поочередному сжатию и разрежению. Микропузырьки газа, источником которых являются внутриклеточные органеллы и внутриклеточная жидкость, под воздействием акустического давления осциллируют в такт с ультразвуковой волной и увеличиваются. Когда диаметр микропузырьков становится сопоставимым с длиной волны их резонансных колебаний, они разрушаются. При коллапсе пузырьков выделяется огромное количество энергии, акустическое давление достигает нескольких тысяч паскалей, температура повышается до 2000–5000 °С, что вызывает гибель ткани [7].

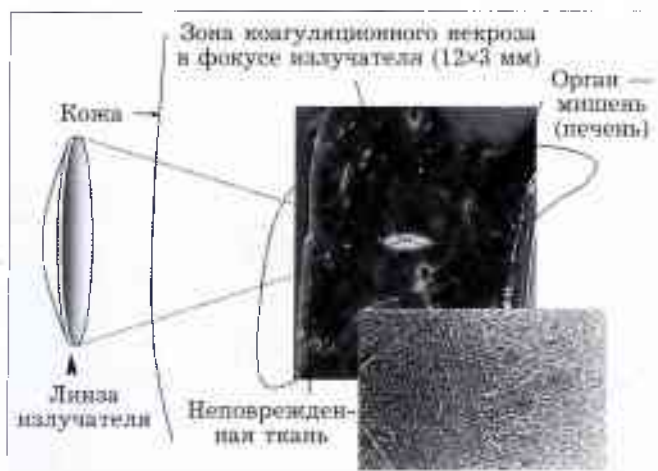


Рис. 1. Схема ультразвуковой абляции. Пьезоэлектрическая линза фокусирует высокоэнергетический ультразвук в определенной точке, вызывая немедленное развитие коагуляционного некроза.

Авторы благодарят д-ра Gail ter Haar за любезное разрешение использовать данный рисунок.

Третий механизм — повреждение мельчайших сосудов опухоли [13, 17, 25, 28, 31]. Высокоэнергетический фокусированный ультразвук оказывает прямое повреждающее воздействие на сосуды, питающие опухоль; тем самым прекращается подача кислорода, нарушается трофика ткани опухоли.

Вычленив какой-то один из этих механизмов из эффекта ультразвуковой абляции невозможно: все они реализуются в размеченном объеме одновременно. Коагуляционный некроз, возникающий при ультразвуковой абляции, обусловлен суммарным биологическим эффектом теплового воздействия, кавитации и разрушения сосудов опухоли.

Основная цель ультразвуковой абляции при наличии локализованного рака — *полное излечение*. Для достижения этой цели HIFU используется в сочетании с методами системного лечения. Другой областью применения HIFU является *паллиативное лечение* при распространенном раке. В этом случае HIFU назначается пациентам с нерезектабельными опухолями, у которых обычное лечение, включающее химио- и лучевую терапию, оказалось неэффективным. HIFU может использоваться с целью циторедукции и эффективного контроля локального опухолевого роста, при этом повышается качество жизни пациента: уменьшается или исчезает боль в терминальной стадии рака, снижается риск кровотечения, формирования свищей.

В странах Европы и Азии HIFU применяется для лечения солидных опухолей (злокачественных и доброкачественных, включая рак предстательной железы, первичные и метастатические опухоли печени, молочной железы, почек, костной ткани, поджелудочной железы, опухолей мягких тканей). На сегодняшний день только методом экстракорпорального воздействия пролечено свыше 10 000 пациентов (без учета больных раком предстательной железы). Получены обнадеживающие онкологических среднесрочные результаты лечения рака предстательной железы [27], первичных опухолей печени [32, 35], рака молочной железы [37], а также остеосаркомы [8–12].

Долгое время считалось, что использовать ультразвук для лечения опухолей костей невозможно из-за высокого акустического импеданса костной ткани. Однако большинство костных опухолей в силу их высокой агрессивности не имеют значительной минерализации, характерной для нормальной костной ткани. Кроме того, злокачественные опухоли костей обладают остеолитическими свойствами и могут разрушать окружающую нормальную костную ткань. В экспериментах на животных при проведении доклинических испытаний было убедительно доказано, что при частичной или полной деструкции кортикального слоя опухолью низкочастотный ультразвук способен проникать через поврежденные структуры в глубокие отделы кости и вызывать гибель клеток опухоли с формированием четко очерченного очага некроза [18, 26].

Первые пациенты с остеосаркомой были успешно пролечены в 1997 г. в Медицинском университете г. Чунцин в Китае [10]. С тех пор технология лечения опухолей костей и мягких тканей значительно усовершенствовалась. В 2004 г. в Киото на четвертом международном симпозиуме по использованию лечебного ультразвука были представлены отличные результаты применения HIFU в составе комбинированной терапии у больных остеосаркомой с пятилетним сроком наблюдения [8].

Технология ультразвуковой абляции

Ультразвуковой абляции подлежат морфологически подтвержденные (с помощью трепанобиопсии) первичные и вторичные опухоли длинных и плоских костей — за исключением костей черепа, позвоночника, кистей — у пациентов, которые предпочли органосохраняющее лечение. Полная абляция возможна при II стадии, в некоторых случаях при III стадии опухолевого процесса — при условии возможности абляции костных очагов отсева с помощью HIFU. Паллиативное лечение с целью циторедукции проводится пациентам с любой стадией процесса. Ультразвуковая абляция выполняется также при рецидивах опухоли после неудачного хирургического или лучевого лечения.

Ультразвуковая абляция не рекомендуется детям и подросткам до 15 лет с незавершенным ростом скелета. Лечение не подлежат лица, у которых функция конечности после ультразвуковой абляции может быть заведомо хуже, чем функция протеза. Лечение не проводится при выраженном остеолитическом процессе 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 применения неoadъювантной химиотерапии ультразвуковая абляция не проводится при наличии лейкопении с количеством лейкоцитов менее $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$ и тромбопении с количеством тромбоцитов менее $80,0 \cdot 10^9/\text{л}$.

Для лечения опухолей костей и мягких тканей используется аппарат для экстракорпорального лечения — модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System («Chongqing HAIFU Technology Company», Китай). Наведение осуществляется с помощью ультразвука. Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической линзой диаметром 12 см с фокусным расстоянием 10–18 см. Частота излучения меняется в зависимости от вида ткани и глубины расположения опухоли от 0,8 до 1,6 МГц. Излучение может достигать очень большой интенсивности (до $20\,000\text{ Вт/см}^2$). Излучатель находится на дне водяной емкости, вмонтированной в стол. Над емкостью в непосредственном контакте только с дегазированной охлажденной водой располагается участок конечности, подлежащий инсонации. С помощью встроенного ультразвукового диагностичес-

кого датчика и специального программного обеспечения производится трехмерная разметка опухоли, точная фокусировка излучения в ткани опухоли, составляется план инсонации (рис. 2).

Обследование и подготовка пациента аналогичны таковым при оперативном лечении (бритье конечности, голод в день процедуры, стандартные лабораторные и функциональные тесты с контролем витальных функций, установка уретрального катетера в день процедуры). С учетом специфики абляции высокоэнергетическим ультразвуком, кроме лучевых исследований, проводится исследование функции суставов, пальпаторная оценка эластичности кожи. За день до процедуры выполняется предварительная локализация (ультразвуковой поиск опухоли — мишени абляции), посрезовая разметка опухоли, выбор акустического доступа на аппарате экстракорпорального лечения, а также формируются специальные пластиковые фиксаторы конечности для исключения патологических переломов во время сеанса HIFU кости с выраженным опухолевым остеолитическим процессом и защиты от повреждения связочного аппарата суставов.

Анестезиологическое пособие: обычно — пролонгированная эпидуральная анестезия (или блокада плечевого сплетения) с изолированным выключением сенсорных волокон. При лечении опухоли 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 ее объема и сохранения вне зоны фокуса нервных стволов) и зависит от локализации опухоли.

Методика лечения. В процессе HIFU-лечения могут использоваться несколько режимов «обстрела» — например, единичный выстрел с фокусом эллипсоидной формы либо множественные точечные выстрелы в виде линии или «дорожки». При неинвазивной HIFU-абляции энергия ультразвука доставляется непосредственно в намеченный фокус, который устанавливается в выбранном оператором срезе опухоли. Единичный очаг поражения

Рис. 2. Лечебно-диагностический модуль, представленный пьезоэлектрической фокусирующей ультразвуком линзой (1) и встроенным диагностическим ультразвуковым датчиком (2).





Рис. 3. Схема многосрезовой трехмерной ультразвуковой абляции.

фокусированным ультразвуком ограничивается в поперечнике несколькими миллиметрами, поэтому необходимо смещать зону фокуса, располагая участки абляции один за другим, пока ими не будет покрыт весь срез. Затем оператор приступает к следующему срезу, продолжая процедуру до тех пор, пока воздействию не будет подвергнут весь объем опухоли (рис. 3).

Подобная методика абляции является более эффективной, чем радиочастотная абляция. При использовании последней распределение энергии происходит неравномерно и периферические отделы опухоли, удаленные от радиочастотного деструктора, введенного в центр опухоли, могут оказаться недолеченными. При лечении опухолей костей наиболее часто используется линейный режим ультразвуковой абляции, позволяющий достаточно быстро обрабатывать большие по протяженности и объему опухолевые структуры. С целью соблюдения абластичности инсоляции подвергается не только зона опухоли, но и 1,5–2 см визуально непораженной костной ткани, расположенной по периферии опухолевого очага.

Система наведения и контроля лечения во время процедуры абляции. Важным фактором лечения HIFU является возможность точного контроля процедуры. Лечение опухолей костей и мягких тканей осуществляется под ультразвуковым наведением в режиме реального времени. Взаиморасположение диагностического и лечебного модулей регистрируется в памяти компьютера. Положение фокуса абляции фиксируется в опухоли с помощью ультразвукового наведения. Появление зон абляции и уровень абляции отслеживаются по изменениям в серой шкале уже в процессе лечения. Если часть опухоли или очаги отсева, выявляемые при магнитно-резонансной томографии (МРТ), скintiграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ), при УЗИ не выявляются, их лечение осуществляется по анатомическим ориентирам в соответствии с данными упомянутых выше методов визуализации.

Способы визуальной оценки эффективности ультразвуковой абляции. Для оценки эффективности абляции до и после процедуры абляции проводятся исследования с помощью методов анатомической визуализации — рентгенографии, КТ, МРТ, эхографии, цифровой субтракционной ангиографии (ДСА) и методов физиологической визуализации — остеосцинтиграфии, ОФЭКТ с использованием эритроцитов, меченных метилendifосфопатом радиоактивного изотопа технеция ^{99m}Tc (ОФЭКТ ^{99m}Tc -MDP), а также позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) или позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) [11, 41]. Эти методы дают точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и функциональном состоянии клеток, а также об изменении размеров опухоли в процессе динамического наблюдения, о наличии или отсутствии метастатических очагов. КТ, МРТ применяются для выявления метастазов в легких и печени; ОФЭКТ, остеосцинтиграфия, ПЭТ или ПЭТ/КТ чаще используются для выявления костных метастатических очагов.

Сразу после сеанса HIFU в костной ткани отмечается значительное усиление кровотока, которое постепенно исчезает в течение нескольких недель. Зоны усиления кровотока совпадают с зонами последующего обширного некроза. Затем объем опухоли уменьшается, а ее кровоснабжение существенно снижается или исчезает. При рентгенологическом или КТ-исследовании определяется уменьшение объема опухоли и появление в ней кальцификации [39]. При проведении ДСА васкуляризация опухоли оказывается значительно сниженной или не определяется совсем [39, 40]. Сопоставление морфологических данных с изменениями васкуляризации, выявляемыми при ДСА и ОФЭКТ, свидетельствует о снижении либо отсутствии накопления контрастирующего или радионуклидного препарата в зонах коагуляционного некроза (рис. 4 и 5) [11].

МРТ точно определяет локализацию, объем, контуры зоны абляции костной ткани, степень инактивации опухолевой ткани и наличие остаточной или рецидивной опухолевой ткани. После HIFU интенсивность сигнала от очага на T1- и T2-взвешенных изображениях уменьшается, при введении контрастирующего препарата не происходит его накопления в пролеченной зоне. Граница между пролеченной и интактной тканью характеризуется однородным усилением сигнала [20, 30].

Суммируя приведенные данные, можно заключить, что ОФЭКТ и МРТ с контрастированием гадолинием являются методами наиболее точной оценки эффективности HIFU-абляции злокачественных опухолей костной ткани.

Через 3–6 мес после лечения накопление радионуклидного препарата в пролеченных зонах возобновляется, что обусловлено ревазуляризацией инактивированной костной ткани [38, 40].

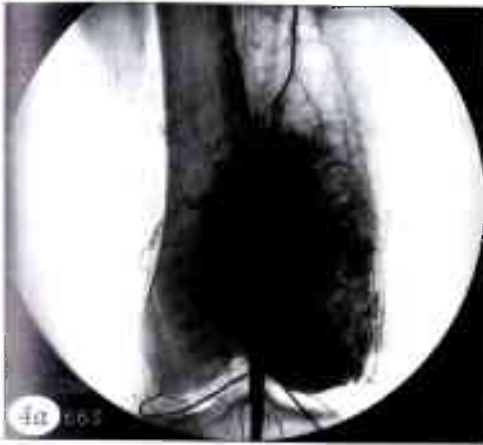
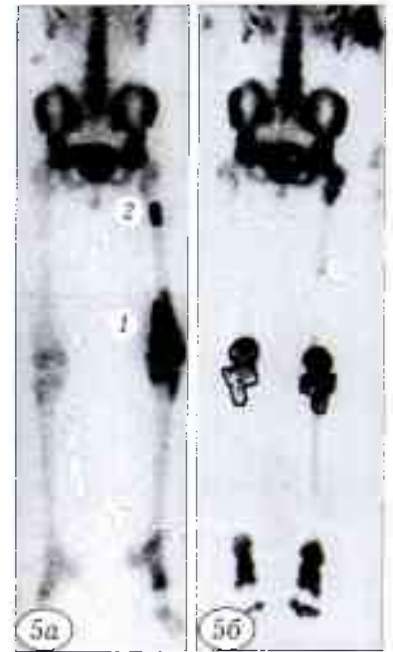


Рис. 4. Дигитальные субтракционные ангиограммы больного с остеосаркомой бедра до проведения (а) и после проведения (б) ультразвуковой абляции.

Рис. 5. Однофотонные эмиссионные компьютерные томограммы до проведения (а) и после проведения (б) ультразвуковой абляции остеосаркомы нижней трети бедра (1) и очага отсева в верхней трети бедра (2). Накопление радиофармпрепарата после абляции отсутствует.



Результаты клинических исследований

Первому пациенту лечение с помощью HIFU было проведено в 1997 г. в КНР. В 2001 г. опубликованы результаты пилотной серии HIFU-абляций в группе из 5 человек с остеосаркомами [11]. Сначала пациентам предлагали в качестве предоперационной подготовки ультразвуковую абляцию, затем производили плановую ампутацию конечности. До и после HIFU оценивали клинические данные, результаты рентгенографии, ДСА, остеосцинтиграфии, функциональные показатели жизневажных органов. После ампутации оценивали морфологические изменения в опухоли. Изменения показателей витальных функций во время проведения и после HIFU зарегистрировано не было. Не выявлено изменения показателей почечной функции, не обнаружено признаков электролитных нарушений. Через 3 дня после HIFU отмечено кратковременное повышение уровня аланинаминотрансферазы, однако в течение недели этот показатель нормализовался. Полученные результаты подтверждают мнение, что HIFU не влияет на жизненно важные функции организма. При проведении СДА после HIFU в пролеченной зоне контрастирующее вещество не накапливалось, хотя артерии малого калибра и сосуды диаметром более 2 мм сохранялись интактными. Был сделан важный вывод о том, что ультразвуковая абляция не повреждает собственные сосуды кости. Гистоморфологические исследования показали полное совпадение очагов абляции с планируемыми размеченными зонами лечения, что доказывало полную контролируемость HIFU-абляции.

Не являясь инвазивной, процедура HIFU хорошо переносилась пациентами. После процедуры боль в кости исчезала или значительно уменьшалась, увеличивался объем движений в заинтересованных суставах.

При проведении цветового доплеровского картирования отмечалось исчезновение кровотока в пролеченных зонах. ОФЭКТ с ^{99m}Tc -метиленидифосфонатом показала образование на месте пролеченной зоны «холодного очага», отсутствие накопления радионуклидного препарата, что свидетельствовало об исчезновении в данной зоне очагов неостеогенеза. При патоморфологическом исследовании в пролеченной зоне определялся массивный некроз. В 103 из 120 пролеченных участков обнаружен полный некроз. В 10 образцах по краю пролеченной зоны выявлялись остаточные нежизнеспособные опухолевые клетки, в 7 образцах — воспалительная клеточная инфильтрация, пролиферация фиброзной соединительной ткани. Это говорило о том, что абсорбция некротизированной опухолевой ткани начинается по краям зоны абляции.

Сразу же после пилотного исследования ультразвуковая абляция была проведена 4 пациентам со злокачественными опухолями (3 с хондросаркомой и 1 больному со злокачественной гигантоклеточной опухолью) и 4 пациенткам с метастазами в кости рака молочной железы [10]. До и после абляции выполнялись рентгенография (рис. 6), МРТ и остеосцинтиграфия с ^{99m}Tc -MDP, полученные результаты сравнивались. После HIFU в пролеченных зонах не обнаруживалось накопления контрастирующего препарата, по краю зоны определялся ободок с небольшим усилением васкуляризации. По данным ОФЭКТ с ^{99m}Tc -MDP, на месте пролеченной зоны формировался «холодный очаг» с полным отсутствием накопления радионуклидного препарата, пролеченная зона полностью перекрывала опухолевый очаг. Из 8 пациентов 2 больным с хондросаркомой потребовалось два сеанса HIFU, остальным проведено по одному сеансу. При сроке наблюдения 23 мес признаков местного рецидива не выявлено ни у одно-



Рис. 6. Рентгенограммы больного с остеосаркомой бедра до проведения (а) и через 60 мес после проведения (б) ультразвуковой абляции.

го пациента. Результаты данных исследований показали перспективность изолированного лечения опухолей костей с помощью HIFU.

В 2002 г. были опубликованы результаты комбинированного лечения (HIFU с ультразвуковым наведением и химиотерапия) 44 пациентов со злокачественными опухолями костей [9]. Гистологические типы опухолей представлены в таблице. У 34 больных со IIБ стадией опухолевого процесса HIFU-абляция в комбинации со стандартной химиотерапией проводилась с целью излечения. У 10 пациентов с IIБ стадией (в том числе у 9 с метастазами в легких) лечение HIFU применялось с паллиативной целью. Разброс значений максимального размера опухоли составлял 5–46 см. При контрольной трепанобиопсии были выявлены гистоморфологические признаки деструкции опухоли и замещения ее нормальной костной тканью. При МРТ и сцинтиграфии в пролеченной опухоли отчетливо определялся коагуляционный некроз. По данным эхографии с цветовым картированием, после HIFU полностью исчезал кровоток в опухоли. Медиана кривой выживаемости (по Каплану—Мейеру) составила 23 мес (от 10 до 40 мес). Общая выживаемость равнялась 86,4% (38/44). Один больной со стадией IIБ и 5 пациентов со стадией IIIБ погибли от отдаленных метастазов. У 5 пациентов была произведена ампутация конечности в связи

с локальным рецидивом. Оценка функции по Enneking у 20 больных превышала 20 баллов, у 14 составляла 15–20 баллов и у 5 была меньше 15 баллов. За период наблюдения после HIFU-лечения зарегистрировано несколько осложнений, среди них: вторичная инфекция в зоне коагуляционного некроза — у 2 больных, повреждение периферических нервных стволов — у 2, патологический перелом — у 3 пациентов, в том числе у одного со смещением эпифиза. Частота осложнений в этом исследовании составила 18,2%.

Таким образом, при применении ультразвуковой абляции частота осложнений сопоставима с частотой осложнений при органосохраняющих операциях, приведенной в публикациях ведущих специалистов в области онкологической ортопедии [1–6, 14, 15, 19, 22, 24]. При этом ультразвуковая абляция менее операторзависима, легче переносится пациентами, характеризуется более коротким периодом восстановления, в большем объеме сохраняет функцию суставов и не создает раневых ворот для инфекции. По данным контрольной ДСА, после HIFU на фоне разрушения мельчайших опухолевых сосудов собственные сосуды кости диаметром более 2 мм остаются интактными, что крайне важно для реваскуляризации и восстановления инактивированной костной ткани. Химиотерапия может назначаться сразу после проведения HIFU, так как нет длительного периода восстановления. Случаи остеолитических переломов указывают на необходимость более строгого отбора пациентов, а также на важность тщательной фиксации пролеченного сегмента, поскольку реваскуляризация и репарация костного дефекта происходит в течение достаточно долгого времени. Таким образом, можно заключить, что комбинированное лечение (ультразвуковая абляция и химиотерапия) является неинвазивным органосохраняющим видом лечения опухолей костей, показавшим эффективность и хорошую переносимость пациентами.

В 2004 г. были доложены результаты крупного нерандомизированного исследования, предприня-

Гистологические типы злокачественных опухолей костей в исследовании W.Z. Chen и соавт. [9]

Гистологический тип опухоли	Число больных
Типичная остеосаркома	32
Юкстакортикальная саркома	3
Хондросаркома	1
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	3
Саркома Юинга	1
Злокачественная остеобластома	1
Злокачественная гигантоклеточная опухоль	1
Недифференцированная опухоль	2

того с целью оценки эффективности HIFU-лечения и определения показателей выживаемости у получавших его пациентов с морфологически верифицированной остеосаркомой [8]. В данном исследовании 69 пациентов со IIB стадией опухолевого процесса получали лечение HIFU в комбинации с неoadъювантной химиотерапией с целью сохранения органа; у 28 больных с IIIB стадией HIFU-терапия применялась в качестве паллиативной меры. Сроки наблюдения составили от 2 до 68 мес (медиана 22 мес). Общая выживаемость через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет составила соответственно 83,3, 62,0, 59,0, 53,0 и 48,0%. Выживаемость пациентов со IIB стадией через 1, 2, 3, 4 года и 5 лет равнялась 92,4, 80,2, 79,6, 68,3 и 59,7%. В группе больных с IIIB стадией выживаемость через 1, 2 и 3 года составила 51,6, 15,9 и 15,9% (рис. 7). Таким образом, при исследовании достаточно большой группы больных с длительным сроком наблюдения была доказана оправданность применения HIFU в качестве органосохраняющего метода лечения при локализованной остеосаркоме (рис. 8).

HIFU с ультразвуковым наведением применяли также для лечения 18 пациентов по поводу локального рецидива саркомы мягких тканей после хирургического вмешательства [34]. Максимальный размер опухоли колебался от 5,5 до 16 см (в среднем 8,6 см). Гистологически у 6 больных была установлена липосаркома, у 2 — синовиальная саркома, у 2 — фибросаркома, у 2 — злокачественная периневральная опухоль, у 6 — другие мягкотканые саркомы. Срок наблюдения составил 11–39 мес (медиана 21 мес). На момент написания статьи 16 пациентов были живы (общая выживаемость 89%), 2 больных умерли от метастазов. Трем пациентам

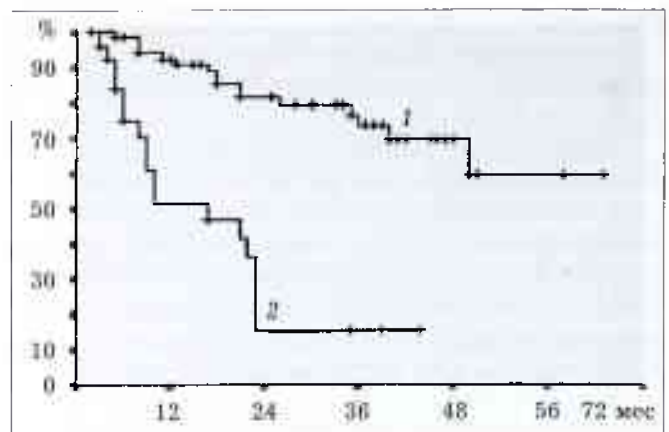


Рис. 7. Кривые выживаемости Каплана—Мейера 97 больных с остеосаркомой (срок наблюдения более 5 лет).

По оси абсцисс — срок после лечения (мес); по оси ординат — выживаемость. 1 — пациенты с остеосаркомой IIB стадии ($n=69$); 2 — пациенты с остеосаркомой IIIB стадии ($n=28$).

был проведен повторный сеанс HIFU по поводу местного рецидива после первого сеанса ультразвуковой абляции. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности применения метода ультразвуковой абляции для лечения саркомы мягких тканей.

В настоящее время специалистами активно обсуждается проблема возможной опухолевой диссеминации под воздействием высокоэнергетического ультразвука. Предположение об увеличении риска диссеминации неоднократно проверялось. Важные данные по этому вопросу представили Oosterhof и соавт. [23]: в эксперименте на мышках с привитым раком простаты (AT-6 Dunning R 3327), характеризующимся крайне высокой агрес-

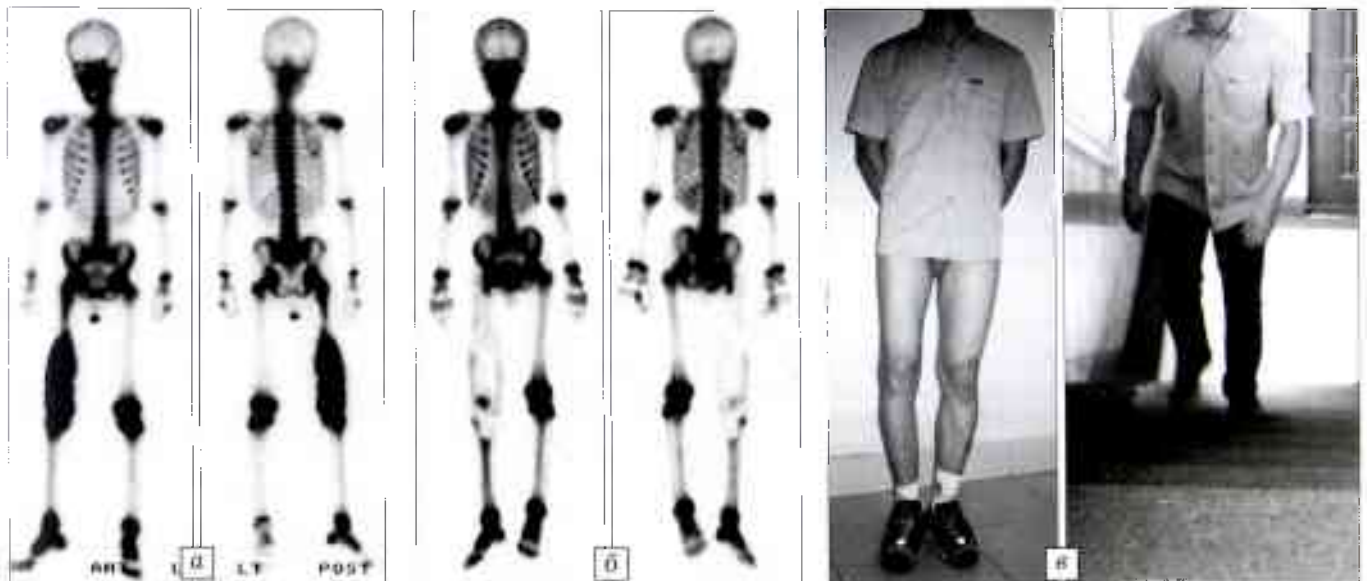


Рис. 8. Больной М. 19 лет. Остеосаркома нижней трети левой бедренной кости, очаг отсева в верхнюю треть левого бедра. Первичная опухоль и очаг отсева пролечены в линейном режиме с захватом участка кости между ними за один сеанс HIFU.

а — однофотонная эмиссионная компьютерная томограмма до проведения, б — через 60 мес после проведения ультразвуковой абляции; в — больной через 60 мес после проведения ультразвуковой абляции: функция конечности сохранена.

сивностью и способностью к метастазированию, они не выявили разницы в уровне метастазирования между контрольной группой и группой пролеченных HIFU.

Известно, что у пациентов с различными опухолями опухолевые клетки часто обнаруживаются в периферической крови. Гематогенное метастазирование напрямую связано с этим фактом. В недавних клинических исследованиях было убедительно доказано, что после процедуры ультразвуковой абляции увеличения количества циркулирующих в крови опухолевых клеток не происходит, HIFU не повышает риск метастазирования, что обусловлено его повреждающим действием на сосуды опухоли с последующим их тромбированием, препятствующим опухолевой диссеминации [33]. В другом клиническом исследовании после проведения ультразвуковой абляции не было выявлено роста уже имевшихся на момент проведения HIFU метастазов в легкие из опухоли почки [36]. Таким образом, можно сделать вывод о наличии еще одного очень важного преимущества ультразвуковой абляции перед любой инвазивной процедурой: HIFU-воздействие не увеличивает риск метастазирования.

Заключение. Метод HIFU-абляции, как и хирургическая операция, относится к локальным видам лечения. В отличие от хирургических методов и от других малоинвазивных методов (радиочастотная, крио-, лазерная абляция) HIFU-абляция осуществляется без нарушения целостности кожных покровов и повреждения мягких тканей вокруг опухоли, т.е. является единственным реально 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, технически менее сложен, менее операторзависим, чем органосохраняющие операции. В процессе лечения имеется реальная возможность контроля процедуры. Эффект HIFU-воздействия не зависит от гистологического строения опухоли, не является канцероспецифичным (как, например, химиотерапия). Ультразвуковая абляция не повышает риск метастазирования, может проводиться с целью полного излечения, а также в паллиативных целях, применяться после неудачного хирургического или другого вида лечения. Благодаря особенностям биологического воздействия HIFU не существует опасности «перелечить» опухоль, ультразвуковая абляция может повторяться несколько раз. Ограничениями в применении метода являются наличие ожогов и грубых рубцовых изменений кожи (например, после проведения высокодозной лучевой терапии), выраженный остеолитический процесс, наличие несросшихся патологических переломов, вовлечение в опухолевый процесс магистральных сосудисто-нервных стволов.

Побочные эффекты лечения минимальны — в основном это локальная боль, отек, различные кожные реакции.

С развитием технологии ультразвуковой абляции, по мере накопления клинического опыта, получения результатов долгосрочных исследований во всех областях применения HIFU, разработки специальных алгоритмов лечения методом HIFU в комбинации с методами системного воздействия ультразвуковая абляция может составить реальную конкуренцию традиционному хирургическому вмешательству.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Соколовский В.А. Злокачественные опухоли костей. Современные принципы диагностики и лечения. //Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований. — М., 2005. — С. 115–126.
2. Махсон Н.Е., Махсон А.Н. Адекватная хирургия при опухолях плечевого и тазового пояса. — М., 1998.
3. Махсон А.Н., Махсон Н.Е. Адекватная хирургия опухолей конечностей. — М., 2001.
4. Соболевский В.А. Реконструктивная хирургия в лечении больных с местно распространенными опухолями костей, кожи и мягких тканей: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
5. Соколовский В.А., Мусаев Э.Р., Соболевский В.А. и др. Принципы хирургического лечения опухолей костей //Злокачественные опухоли костей /Под ред. М.Д. Алиева. — М., 2008. — С. 177–294.
6. Cannon C.P., Ballo M.T., Zagars G.K. et al. Complications of combined modality treatment of primary lower extremity soft-tissue sarcomas //Cancer. — 2006. — Vol. 107, N 10. — P. 2455–2461.
7. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound //Ultrasonics. — 2004. — Vol. 42. — P. 1087–1093.
8. Chen W.Z., Wang W., Zhu H. et al. Clinical follow-up reports on high-intensity focused ultrasound treatment of osteosarcoma //Proceedings of 4th Int. Symp. on therapeutic ultrasound. — Kyoto, 2004.
9. Chen W.Z., Wang Z.B., Wu F. et al. High intensity focused ultrasound in the treatment of primary malignant bone tumour //Chin. J. Oncol. — 2002. — Vol. 24. — P. 612–615.
10. Chen W.Z., Wang Z.B., Wu F. et al. High intensity focused ultrasound alone for malignant solid tumors //Chin. J. Oncol. — 2002 — Vol. 24. — P. 278–281.
11. Chen W.Z., Wu F., Zhu H. et al. Preliminary study on high intensity focused ultrasonic treatment of osteosarcoma //Chin. J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 28. — P. 489–491.
12. Chen W.Z., Zhou K. High-intensity focused Ultrasound ablation. A new Strategy to manage primary bone tumors //Curr. Opin. Orthop. — 2005. — Vol. 16. — P. 404–500.
13. Delon-Martin C., Vogt C., Chignier E. et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound //Ultrasound. Med. Biol. — 1995. — Vol. 21. — P. 113–119.
14. Eckardt J.J., Kado J.M., Kelley C.M. Expandable endoprosthesis reconstruction in skeletally immature patients with tumors //Clin. Orthop. — 2000. — N 373. — P. 5161.
15. Ham S.J., Schraffordt Koops H., Veth R.P. et al. Limb salvage surgery for primary bone sarcoma of the lower extremities: long-term consequences of endoprosthetic

- reconstruction results // *Ann. Surg. Oncol.* — 1998. — Vol. 5. — P. 423-436.
16. Hill C.R., Rivens I., Vaughan M. et al. Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model // *Ultrasound. Med. Biol.* — 1994. — Vol. 20. — P. 259-269.
 17. 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. — Vol. 22. — P. 193-201.
 18. Hynynen K., Jolesz F.A. Demonstration of potential non-invasive ultrasound brain therapy through an intact skull // *Ultrasound. Med. Biol.* — 1998. — Vol. 24. — P. 275-283.
 19. Kawai A., Muschler G.F., Lane J.M. et al. Prosthetic knee replacement after resection of a malignant tumor of the distal part of the femur. Medium to long-term results // *J. Bone Jt Surg.* — 1998. — Vol. 80A. — P. 636-647.
 20. Li K.Q., Chen W.Z., Zhu H. et al. MRI presentation of malignant bone tumors after high intensity focused ultrasound therapy // *Chin. J. Med. Ultrasound.* — 2004. — N 1. — P. 23.
 21. Maris H., Balibar S. Negative pressures and cavitation in liquid helium // *Physics Today.* — 2000. — Vol. 53. — P. 29-32.
 22. Natarjan M.V., Mohanlal P., Bose J.C. Limb Salvage surgery complimented by customized mega prostheses for malignant fibrous histiocytomas of bone // *J. Orthop. Surg.* — 2007. — Vol. 15, N 3. — P. 352-356.
 23. Oosterhof G., Cornel E.B., Smits G.A. et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases // *Eur. Urol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 91-95.
 24. Orlic D., Smerdelj M., Kolundzic R. et al. Lower limb salvage surgery: modular endoprosthesis in bone tumor treatment // *Int. Orthop.* — 2006. — Vol. 30, N 6. — P. 458-464.
 25. Rivens B.H., Rowland I.J., Denbow M. et al. Vascular occlusion using focused ultrasound surgery for use in fetal medicine // *Eur. J. Ultrasound.* — 1999. — N 9. — P. 89-97.
 26. Smith N.B., Temkin J.M., Shapiro F. et al. Thermal effects of focused ultrasound energy on bone tissue // *Ultrasound. Med. Biol.* — 2001. — Vol. 27. — P. 1427-1433.
 27. 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. — Vol. 17. — P. 673-677.
 28. Vaezy S., Martin R., Kaczowska P. et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding // *J. Vase Surg.* — 1999. — Vol. 29. — P. 533-542.
 29. Vaughan M., ter Haar G., Hill C.R. et al. Minimally invasive cancer surgery using focused ultrasound: a pre-clinical, normal tissue study // *Br. J. Radiol.* — 1994. — Vol. 67. — P. 267-274.
 30. Wang W., Chen W.Z., Zhou J.M. et al. Evaluation of high intensity focused ultrasound in the treatment of bone tumor using scintigraphy and MRI // *Chin. J. Med. Ultrasound.* — 2004. — N 1. — P. 22.
 31. Wu F., Chen W.Z., Bai J. et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies // *Ultrasound. Med. Biol.* — 2002. — Vol. 28. — P. 535-542.
 32. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high intensity focused ultrasound ablation combined with transcatheter arterial embolization // *Radiology.* — 2005. — N 235. — P. 659-667.
 33. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Circulating tumor cells with solid malignancy treated by high-intensive focused ultrasound // *Ultrasound. Med. Biol.* — 2004. — Vol. 30. — P. 1217-1222.
 34. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience // *Ultrasound. Med. Biol.* — 2004. — Vol. 30. — P. 245-260.
 35. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of patients with large hepatocellular carcinoma // *Ann. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1061-1069.
 36. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy // *J. Urol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 2237-2240.
 37. Wu F., Wang Z.B., Zhu H. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound treatment for patients with breast cancer // *Breast Cancer Res.* — 2005. — Vol. 92. — P. 51-60.
 38. Yang G.R., Li M., Li G.L. et al. The nuclide imaging of primary malignant bone tumor before and after HIFU treatment // *Chin. J. Nucl. Med.* — 2002. — Vol. 22. — P. 294-295.
 39. Zeng Y., Luo X.P., 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. — Vol. 19. — P. 444-447.
 40. Zeng Y., Luo X.P., Yu M.X. et al. Angiographic changes of malignant bone tumors after combined treatment of intra-arterial infusion and HIFU // *J. Chongqing Med. University.* — 2000. — Vol. 25. — P. 411-413.
 41. Zou J.Z., Chen W.Z., Liao C.R. et al. Ultrasonography of osteosarcoma therapy by high intensity focused ultrasound // *Chin. J. Ultrason.* — 2000. — Vol. 9. — P. 695-696.

Сведения об авторах: Назаренко Г.И. — акад. РАН, доктор мед. наук, директор Медицинского центра Центрального банка РФ; Чен В.Ш. — профессор Медицинского университета г. Чунцин (КНР); Хитрова А.Н. — доктор мед. наук, зав. отделением ультразвуковых методов исследования и лечения Медицинского центра Центрального банка РФ.

Для контактов: в Москве — Хитрова Алла Николаевна. 117593, Москва, Севастопольский пр-т, дом 66. Медицинский центр Центрального банка РФ. Тел. (495) 676-80-89. E-mail: Khithome@com2com.ru. В КНР — prof. Chen W.Z. E-mail: ChenWZ@haifu.com.cn (корреспонденцию можно пересылать на английском языке).