

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ ОПУХОЛЕЙ – СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Карпов О.Э., Ветшев П.С., Животов В.А.

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова

ULTRASOUND TUMOUR ABLATION: THE CURRENT STATUS AND NEW OPPORTUNITIES

O.E. Karpov, P.S. Vetshev, V.A. Zhivotov

Под термином «абляция опухоли» понимают прямое термическое или химическое воздействие на опухолевую ткань с целью ее разрушения. Абляцию опухолей проводят под УЗ-, реже - МРТ- или КТ- контролем.¹

Принято выделять химическую и термическую абляции опухоли. Химическую абляцию проводят этиловым спиртом, уксусной кислотой и другими агентами, термическую – в виде холодового (криоабляция) или теплового воздействия. В современной клинической практике представлены различные способы абляции тканей, среди которых наиболее распространенными считают радиочастотную, крио-, лазерную и микроволновую абляции, в ходе которых энергия подводится к опухоли с помощью специальных проводников. При радиочастотной абляции – это осуществляют с помощью специальных электродов, при микроволновой – «антенн», лазерной – светопроводящих волокон, при криоабляции – специальной иглы с изоляцией, через которую к опухоли подается жидкий азот с температурой минус 196° С. Следует подчеркнуть, что для выполнения УЗ абляции необходимость введения специальных проводников отпадает, а сама процедура осуществляется без воздействия на кожные покровы, что выгодно отличает эту технологию, существенно снижая ее инвазивность [1, 2, 3].

Впервые высокоэнергетический фокусированный УЗ (High Intensive Focused Ultrasound - HIFU) был использован для разрушения патологической ткани более 60 лет назад. Очаг некроза при целенаправленном фокусированном УЗ воздействии был получен в 1940 [4, 5, 6], а в 1950 г. произведено успешное разрушение мелкого очага в человеческом мозге без повреждения здоровых тканей у пациента с болезнью Паркинсона [7, 8]. Первые промышленные установки появились в 1997 г, с этого момента методом УЗ абляции успешно пролечено множество пациентов с опухолями печени, молочных желез, почек, предстательной железы, с фибромиомами матки [9, 10, 11]. В последние годы наметились отдельные направления клинического использования УЗ абляции.

Специалисты выделяют три основных механизма повреждающего действия HIFU [12, 13, 14, 15]. *Термическая абляция* - основной механизм. Уникальным свойством УЗ высокой энергии является его способность проникать через здоровые ткани, не повреждая их, однако при его фокусировке в необходимой ограниченной зоне за счет линзы излучателя возникает моментальное повышение температуры до 90° С, что вполне достаточно для развития коагуляционного некроза. Важно отметить, что поверхностные и окружающие очаг ткани остаются интактными.

Менее предсказуемым и управляемым является второй механизм - *акустическая кавитация*, которая в результате действия механического и термического «стресса» приводит к тканевому некрозу. Известно, что УЗ вызывает микровибрацию в тканях, при этом молекулярные структуры подвергаются поочередному сжатию и растяжению. Газ, находящийся в тканях в жидком состоянии, переходит в газообразное и превращается в микропузырьки, которые при достижении УЗ волны размеров резонансной частоты лопаются, и давление в этой зоне возрастает до нескольких тысяч паскаль, а температура колеблется в пределах 2000-5000° С, что вызывает гибель ткани [16, 17, 18]. Развитие кавитации определяется длиной импульса, его частотой и интенсивностью, что обязательно учитывают при воздействии фокусированным УЗ высокой интенсивности [19, 20, 21].

Прямое повреждение сосудов, питающих опухоль, в процессе УЗ абляции является третьим механизмом повреждения ткани, вызывая нарушение питания ткани опухоли.

Таким образом, суммарный биологический эффект теплового воздействия, кавитации и разрушения сосудов опухоли вызванный воздействием фокусированного ультразвука высокой интенсивности, обуславливают коагуляционный некроз.

Согласно проведенным исследованиям граница между зоной некроза и здоровой тканью органа достаточно четкая, зона перехода составляет всего несколько клеток. После воздействия, объем некротизированных тканей совпадает с объемом первичной опухоли. Зона абляции включает саму опухоль и небольшую зону по

¹ Абляция (лат. – ablatio – отнятие) – в медицине – хирургическая операция по удалению органа либо его части

периферии опухоли из нормальной, неопухолевой ткани. Неизменная ткань, подвергшаяся воздействию УЗ абляции, примерно через две недели после проведения лечения замещается фиброзной тканью. Экспериментальные исследования на мышах с привитым раком предстательной железы показали, что разрушающее воздействие и возникающая в процессе лечения кавитация не способствуют опухолевой диссеминации, не было выявлено и увеличения количества циркулирующих опухолевых клеток в крови пролеченных пациентов [22, 23]. Результаты исследования позволили авторам утверждать, что УЗ абляция не увеличивает риск метастазирования. Наиболее вероятно это обусловлено повреждающим действием HIFU на сосуды опухоли с последующим их тромбозом, надежно препятствующим опухолевой диссеминации. Таким образом, ультразвуковая абляция обладает очень важным преимуществом в сравнении с любой инвазивной процедурой – она не увеличивает риск метастазирования.

Существует несколько промышленных моделей УЗ абляции (рис. 1). Все устройства делятся на два типа: для экстракорпорального лечения, применяемые для абляции опухолей многих органов, и аппараты, использующие трансректальный доступ для абляции предстательной железы, при этом в качестве метода наведения (навигации) применяют УЗИ и МРТ. По сравнению с радиочастотной или криоабляцией, при использовании которых распределение энергии происходит неравномерно, более эффективной является методика неинвазивной УЗ абляции при которой энергия фокусированного УЗ доставляется непосредственно в зону воздействия.

Возможность точного контроля процедуры является одним из самых важных факторов. Это осуществляется двумя путями: УЗ мониторингом в реальном времени [24, 25, 26] или с помощью УЗ мониторинга с периодическим МРТ-контролем абляции [27, 28].



Рис. 1. Устройство системы «ExAblate». А – консоли управления, Б – электронный блок и разборный стол пациента, который одним кабелем подключен к МРТ

Наиболее качественное изображение и возможность температурного контроля дает МРТ, однако ее использование значительно дороже и зависит от фиксированного пространственного размещения установки, что уменьшает его мобильность и перемещение.

По экономическим затратам, доступности и меньшим временным параметрам УЗ контроль безусловно имеет преимущества, он также обладает возможностью регистрации изменений в очаге в режиме реального времени. Более низкое качество изображения и невозможность температурного контроля в очаге являются недостатком метода. Сторонники УЗ контроля рассматривают как определенное преимущество невозможность УЗ волн проникать через костную ткань и газосодержащие органы, которое позволяет снизить риск их повреждения и корректировать направление УЗ луча.

Адекватной считают абляцию при зоне некроза более чем 1 см от края опухоли. Для оценки эффективности абляции, в целях динамического наблюдения необходимо использовать методы, которые дают точную информацию о состоянии перфузии опухолевой ткани и клеточной функции, а также изменении размеров опухоли в процессе динамического наблюдения. Такими методами являются КТ, МРТ, УЗИ, ангиография, а также ПЭТ, ПЭТ-КТ.

Динамическое УЗ наблюдение в послеоперационном периоде позволяет выявить изменения в опухоли, характерные для процесса формирования очага деструкции ткани с образованием некротических полостей; в дальнейшем в зависимости от органа принадлежности опухоли в различные сроки происходит уменьшение объема зоны абляции и развивается фиброз пролеченной зоны. Эффективность проводимой абляции более четко и быстро можно определить с помощью МРТ или КТ с контрастным усилением. Прекращение тканевой перфузии пролеченной опухоли в виде изменения сигнальных характеристик при МРТ и плотности опухолевой ткани при КТ, наблюдается сразу же после процедуры УЗ абляции. Перечисленные выше методы предоставляют хорошие возможности для определения объема коагуляционного некроза, вызванного УЗ абляцией, и оценки эффективности проведенного лечения [29, 30].

Для подтверждения полной абляции опухоли и при подозрении рецидивного роста опухоли проводят исследование онкомаркеров и пункционную биопсию.

УЗ абляция применяется для лечения солидных опухолей (злокачественных и доброкачественных, включая рак простаты [31], рак печени [32], молочной железы [33], почек [34], костной ткани [35] и поджелудочной железы, саркому мягких тканей [36]). Отдаленных результатов лечения ни для одного из вышеперечисленных раков пока нет, за исключением рака простаты, поскольку почти все случаи описаны только за последние пять лет. При наличии местно-локализованного рака основной целью является попытка добиться полного излечения, для этого абляция часто применяется в сочетании с химио-

и лучевой терапией. При распространенном раке целью применения метода УЗ абляции является паллиативное лечение. При терминальной стадии рака с целью повышения качества жизни пациента, уменьшения болевого синдрома, снижения риска развития кровотечения, обструктивных явлений, образования свищей, УЗ абляцию можно использовать для достижения циторедукции и эффективного контроля локального опухолевого роста.

Изначально объектом для изучения воздействия HIFU в многочисленных экспериментальных работах на животных стала печень [37]. Законченная первая фаза клинических испытаний по лечению опухолей печени (гепатокарцинома и вторичные опухоли) под УЗ контролем показала, что по данным гистологического исследования в ткани гепатокарциномы развивался коагуляционный некроз [39, 40].

Более глубокие рандомизированные, контролируемые клинические испытания для сравнения эффективности лечения HIFU в сочетании с эндоваскулярной артериальной эмболизацией (ЭАЭ) и изолированного использования ЭАЭ для лечения гепатокарциномы были проведены в Китае [41]. Причем в исследование были включены пациенты с крупными опухолями (средний размер 10 см). Серьезных осложнений после применения HIFU не отмечалось. На основании полученных данных 6-ти и 12-месячной выживаемости авторы делают обоснованные выводы, что комбинированное лечение ЭАЭ и HIFU является оптимальным для лечения опухолей печени на поздних стадиях, а изолированная УЗ абляция может использоваться для паллиативного лечения рака печени.

В литературе описаны побочные эффекты лечения опухолей внутренних органов, такие как умеренная боль в месте абляции, различные кожные реакции в виде очаговой гиперемии, отека кожи, ожогов 1 и 2 степени пациентов, кратковременная субфебрильная лихорадка [42]. Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о высокой эффективности и безопасности УЗ абляции в лечении первичных опухолей и метастатического поражения печени.

Органосохраняющие операции при раке молочных желез также эффективны, как и мастэктомия это убедительно доказывают многоцентровые, рандомизированные клинические испытания [43]. В Европейских странах в настоящее время пациентки с ранним раком груди предпочитают органосохраняющие операции.

Получены первые долгосрочные результаты III фазы проспективных клинических испытаний по лечению рака молочных желез методом УЗ абляции [44] (рис. 2). Все пациентки после проведения УЗ абляции получали химиотерапевтическое лечение, лучевую терапию, лечение тамоксифеном, им была проведена лимфодиссекция. Серьезных осложнений УЗ абляции не отмечалось. После лечения контрольная биопсия выявила коагуляционный некроз с последующим замещением фиброзной тканью. Высокая пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость (95% и 89%) и хороший косметический эффект

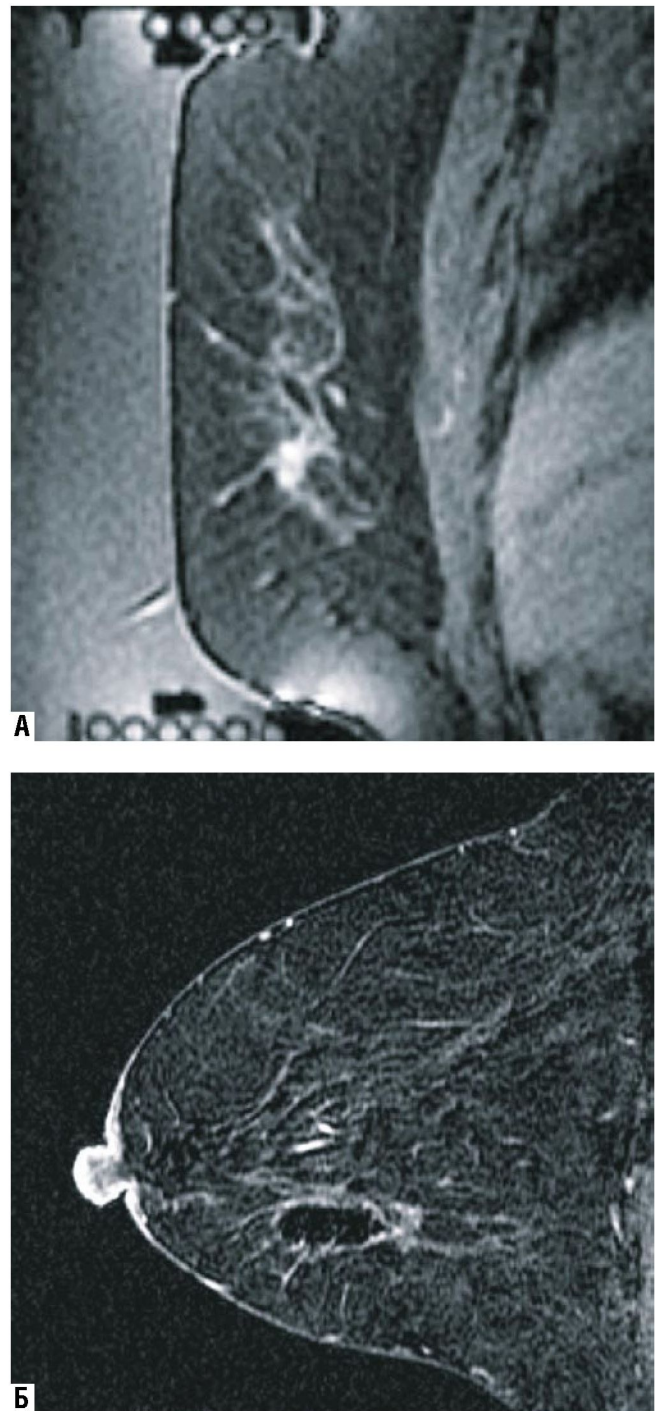


Рис. 2. Применение УЗ абляции при лечении опухоли молочной железы. А – опухоль до лечения, Б – результат через 3 месяца - полная абляция опухоли

(94%) позволили авторам сделать вывод о высокой эффективности, безопасности и доступности метода, а также утверждать, что УЗ абляция рака молочных желез является высокоэффективным органосохраняющим методом лечения.

УЗ практически полностью отражается от передней поверхности кости и как следствие этого не проводится

через обычную костную ткань. Вместе с этим остеосаркомы не имеют значительной минерализации, характерной для нормальной костной ткани и обладают остеолитическими свойствами. Деструкция кортикального слоя позволяет УЗ проникать через поврежденные остеогенные структуры в глубокие отделы кости, пораженные опухолевым процессом. Предварительные результаты исследований применения метода УЗ абляции для лечения различных остеосарком и мягкотканых сарком свидетельствуют о перспективности использования данного метода лечения [45].

Исследованы и результаты лечения с применением системы HIFU у пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы с паллиативной целью [36]. В результате лечения у всех пациентов исчезли интенсивные боли в области живота и поясничной области, связанные с распространением опухолевого процесса. Последующие исследования показали отсутствие перфузии опухолевой ткани и рубцовые изменения в зоне абляции, на основании этого авторы делают вывод об эффективности и безопасности метода при лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы.

На 7 международном симпозиуме по терапевтическому УЗ в 2007 г. в Сеуле были приведены результаты долгосрочных международных многоцентровых исследований с 8-летним периодом наблюдения. По результатам исследования за весь период наблюдений авторы делают выводы о превосходной канцероспецифической выживаемости без применения адъювантной терапии (рис. 3) [46].

В литературе имеются данные о высокой эффективности метода УЗ абляции при лечении миомы матки (рис. 4), причем с 2006 года система для УЗ абляции опухолей «ExAblate» успешно применяется и в России. Опубликованы работы по эффективному лечению доброкачественных и злокачественных опухолей почек методом УЗ абляции [47].

В настоящее время проводится изучение возможностей экстракорпорального HIFU в лечении поверхностно расположенных опухолей мочевого пузыря. Динамическое наблюдение включает регулярное цистоскопическое обследование и при показаниях немедленное лечение. Сочетание УЗИ с УЗ абляцией опухоли может стать реальной альтернативой цистоскопическому мониторингу и лечению [48].

Одной из перспектив является разработка методики сочетания HIFU с эндоскопическими методами. HIFU можно использовать вне сферы онкологии в целях остановки кровотечений из органов и сосудов; разработка подобных устройств в настоящее время находится в заключительной стадии [49]. Намечаются также хорошие перспективы в области клинического применения HIFU в сочетании с развитием молекулярных биотехнологий с целью стимуляции противоопухолевого иммунитета. Кроме того, предполагается возможность использования HIFU в качестве средства точной доставки генной терапии через механизм кавитационного разрушения нагруженных ДНК микропузырьков контрастного вещества непосредственно в опухолевой ткани [50].

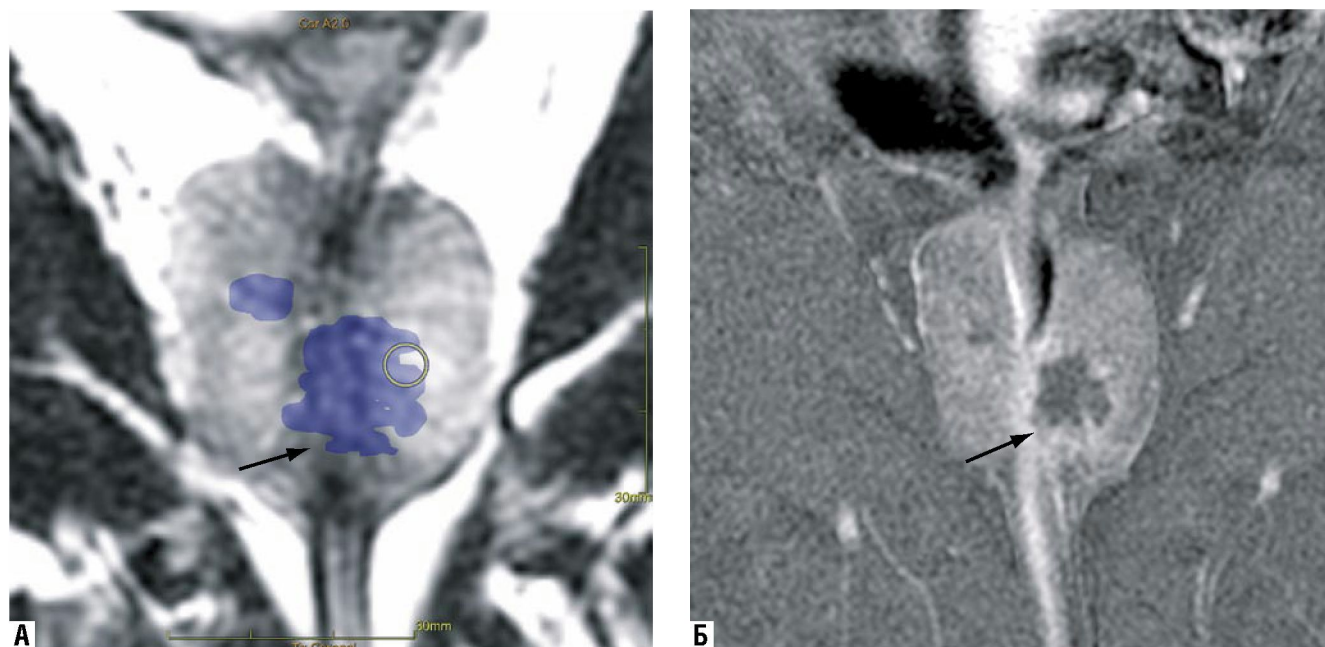


Рис. 3. Применение УЗ абляции при лечении рака предстательной железы.

А – МРТ коронарная проекция, зона абляции - дозиметрическая карта (синим цветом выделена зона, где был нагрев выше порога коагуляции)
Б - МРТ коронарная проекция, зона абляции - участок без перфузии (темная зона отсутствия поглощения контраста свидетельствует об отсутствии перфузии крови)

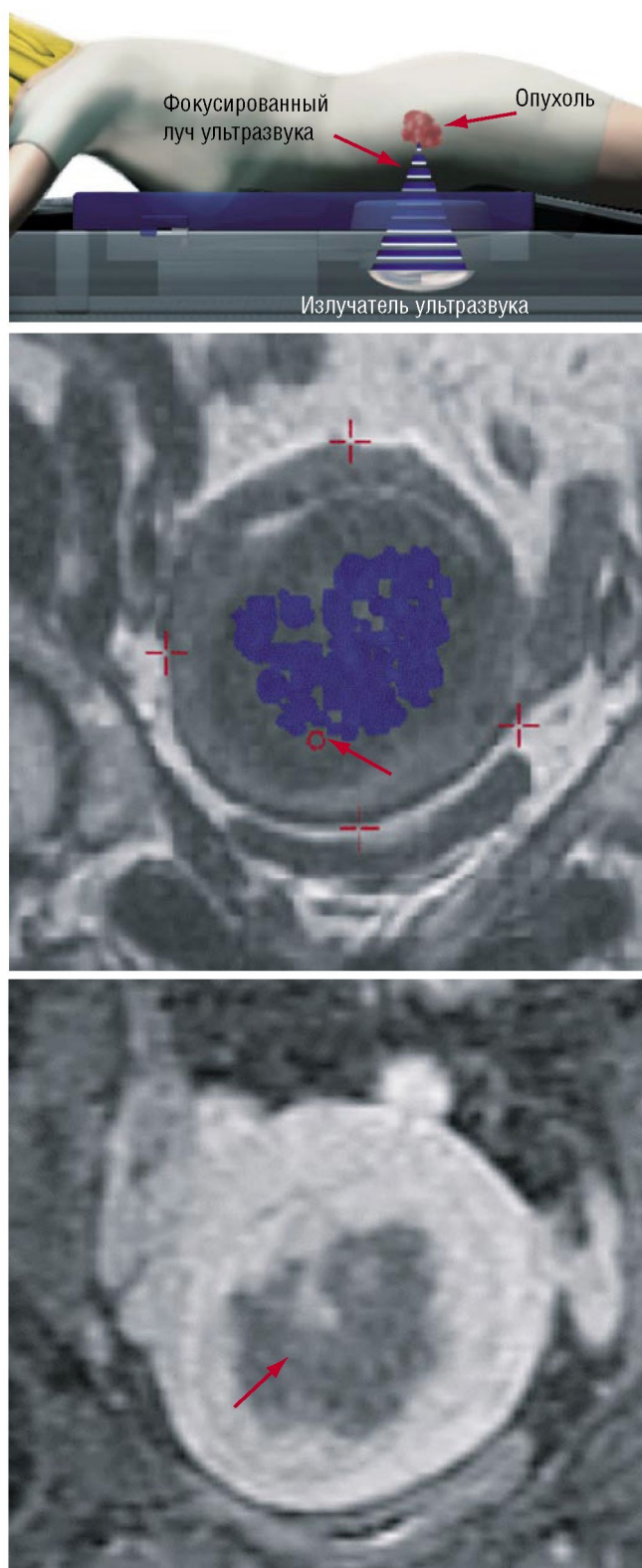


Рис. 4. Применение УЗ абляции при лечении миомы матки. А – Фокусированный ультразвук общий вид при абляции миоматозного узла, Б – МРТ коронарная проекция, дозиметрическая карта (синим цветом выделена зона, где был нагрев выше порога коагуляции), В – МРТ коронарная проекция, участок без перфузии (темная зона отсутствия поглощения контраста свидетельствует об отсутствии перфузии крови)

Литература

1. Vogl T.J., HeJmberger T.K., Mack M.O., Reiser M.F. (eds) Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology. 2008, Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York pp 258
2. Chen W.Z., Wang W., Zhu H., et al. Clinical follow-up reports on high-intensity focused ultrasound treatment of osteosarcoma. In Proceedings of 4th International Symposium on Therapeutic Ultrasound; September 18–20, 2004; Kyoto, Japan.
3. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., et al. Non-invasive ablation of high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with malignant Bone tumors. J Bone Joint Surg. (br) 2005; 87–90.
4. Ichiro Sakuma, Yuichi Takai, Etsuko Kobayashi et al. Navigation of High Intensity Focused Ultrasound Applicator with an Integrated Three-Dimensional Ultrasound Imaging System. – Lecture Notes in Computer Science Volume 2489 / 2002 p. 133–139
5. Ультразвуковая терапия //БМЭ, т.26. – Изд. 3-е. М., 1985. – С. 51–55
6. Stewart E.A., Gedroyc W.M., Tempany C.M., et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. Am J Obstet Gynecol. 2003; 189: 48–54.
7. Акопян В.Б., Ершов Ю.А. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами. – Изд-во МГТУ им. Баумана, Москва, 2005.
8. Кавитация //БМЭ, т.10. – Изд. 3-е. М., 1979. – С. 8–9.
9. Abkin BA, Zderic Y, Vaezy S. Hyperecho in ultrasound images of HIFU therapy: involvement of cavitation. Ultrasound Med Biol. 2005; 31: 947–56
10. Allen M, Visioli A, Riviens L, ter Haar GR Focused Ultrasound Surgery (FUS): a non-invasive technique for the thermal ablation of liver metastases. In Proceedings of the 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound; 2002 July 29-Aug 1; Seattle, USA
11. Han ST. High Intensity Focused Ultrasound A new Treatment Method of Liver Cancer In Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2007, Seoul, Korea p.32
12. Li CX, Xi GL, Jiang ZY, et al. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. World J Gastroenterol. 2004; 10: 2201–4
13. Ming RO, Kennedy JB, Wu F, et al. Preliminary experience using high-intensity focused ultrasound for the treatment of kidney and liver tumours. Br J Cancer. 20-04;91 :S21 Chaussy C., Thuroff S. High Intensity Ultrasound (HIFU) and Adjuvant Transurethral Resection (TURP)–Experience with over 100 cases. – EAU Congress Abstract, Birmingham, England, 2002.
14. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (общая редакция); Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. – Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН том 17, №3 (приложение 1), 2006.
15. Аляев Ю.Г. (общая редакция); Урология: учеб. – М.: МИА, 2005. – С. 98–100, 108–111, 138–146, 512–530.
16. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Амосов А.В. и др. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (ВИФУ) при раке простаты. – Андрология и генитальная хирургия, приложение «Тезисы научных трудов Всероссийского конгресса по андрологии 27–29 апреля 2007 г.» – Москва 2007. – стр. 31.
17. Лопаткин Н.А., Пугачёв А.Г., Аполихин О.И. и др.; Под редакцией Лопаткина Н.А. Урология: учеб. /5-е изд. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – С. 348–349, 367–382.
18. Li JX, Pan ZF, Wang RX. Two cases of Unresectable T1 B1adder Transitional Cell1 Carcinoma with HIFU and Half-Dose MMC B1adder Irrigation Treatment. In Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2007, Seoul, Korea, p.101
19. Chen WS, Chen JY, Zhang R et al. High Intensity Ultrasound for Large Volume Ablation of Uterine Myomas: A Feasibility Study. In Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2007, Seoul, Korea, p.50
20. 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 Oct; 17(8): 673–677.
21. Beerlage H.P., Aamink R., G.J. van Leenders et al. 3D-Contrast Ultrasonography of the Prostate: HIFU Defect in Doppler Imaging Correlated to Pathology. – WCE Congress Abstract, Rodos, Greece, 1999.
22. Chapelon J.Y., Margonari J., Theillere Y., et al. Effects of High-Energy Focused Ultrasound on Kidney Tissue in the Rat and the Dog. – Eur Urol, 1992, 22, 147–152
23. Azzouz H., J.J.M.C.H. De la Rosette. HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer. – EAU-EBU Update Series 4 (2006) 62–70.
24. Heidenreich A., Aus G., Abbou C.C. et al. – Guidelines on Prostate Cancer. – EAU Update March 2007. – P. 55–56.
25. Chaussy C., Thuroff S. Results and side effects of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. – J Endourol 2001 May; 15(4): 437–440; discussion 447–448.

26. Mougenot C, Salomir R, Palussiere J, et al. Automatic spatial and temporal temperature control for MR-guided focused ultrasound using fast 3D MR thermometry and multispiral trajectory of the local point. *Magn Reson Med*. 2004; 52: 1005–15
27. Zhu H, L Zhang. HIFU Plus metallic Biliary Stent Insertion in the treatment of Pancreatic carcinoma: Primary Clinical observation. In *Proceedings of 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea P. 32
28. Souchon R, Bouchoux G, Maciejko E, et al. Monitoring the formation of thermal lesions with heat-induced echostrain imaging: a feasibility study. *Ultrasound Med Biol*. 2005; 31: 251–9.
29. Xiong L, Huang XB, Ye XJ, et al. Unresectable B1adder cancer Treated with HIFU Combined with Low Dose Radiotherapy. In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea P.37
30. Wang W, Chen WS, Tang J, et al. A Novel Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) Therapeutic Process: Highly Effective and Safe Ablation Therapy for Uterine Fibroids 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound, 2007, Seoul, Korea, P. 50
31. Gelet A., Chapelon J.Y., Bouvier R. et al. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome. – *Eur Urol*. 2001 Aug; 40: 124–129.
32. Shu H, Zhou K, Zhang L et al. High Intensity Focused Ultrasound Therapy for Treatment of hepatocellular carcinoma Close t (J Main vessels. In *Proceedings of the 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea P. 33
33. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol*. 2000; 14(6): 519–528.
34. Kohrmann KU, Michel MS, Gaa J, Marlinghaus E, Alken P. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. *J Urol*. 2002; 167(6): 2397–2403.
35. Adams JB, Moore RG, Anderson JH et al. High-intensity focused ultrasound ablation of rabbit kidney tumors. *J Endourol*. 1996; 10(1): 71–75.
36. Jung SE, Hahn ST, Cho SH, et al. High- intensity Focused Ultrasound (HIFU) for Inoperable Pancreatic Cancer In *Proceedings of 7th International Symposium on Therapeutic Ultrasound*, 2007, Seoul, Korea P. 35
37. Rowland IJ, Rivens I, Chen L, et al. MRI study of hepatic tumours following high intensity focused ultrasound surgery. *Br J Radiol*. 1997; 70: 144–153
38. Okuno T, Ganaha F, Lee CO, et al. Feasibility of extracorporeal HIFU using Chongqing Haifu-knife as an adjunct to the endovascular therapy for breast conservation particularly in patients with recurrent breast carcinoma. In *Proceedings of 4 International Symposium on Therapeutic Ultrasound*; September 18–20, 2004; Kyoto, Japan
39. Oosterhof G.O., Cornel E.B., Smits G.A. et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. – *Eur Urol*. 1997; 32: 91–95.
40. Prat F, Centarti M, Sibille A, et al. Extracorporeal high-intensity focused ultrasound for VX2 liver tumors in the rabbit. *Hepatology*. 1995; 21(3): 832–836.
41. Cline HE, Hynynen K, Watkins RD, et al. Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation. *Radiology*. 1995; 194(3): 731–737.
42. Beerlage H.P., G.J. van Leenders, Oosterhof G.O. et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. – *Prostate*, 1999, 39(1), 41–46.
43. Visioli AG, Rivens IH, ter Haar GR, et al. Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using focused ultrasound in the treatment of localised tumours. *Eur J Ultrasound*. 1999; 9(1): 11–18.
44. Roberts WW, Chan DY, Fried NM, et al. High intensity focused ultrasound ablation of the vas deferens in a canine model. *J Urol*. 2002; 167(6): 2613–2617.
45. Kiel HJ., Wieland WF., Rossler W., Local control of prostate cancer by transrectal HIFU-therapy. – *Arch Ital Urol Androl* 2000 Dec; 72(4): 313–319.
46. Poissonnier L., Gelet A., Chapelon JY. Et al. Results of transrectal focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer (120 patients with PSA <or + 10ng/ml). – *Prog Urol*. 2003 Feb; 13(1): 60–72.
47. Hindley J, Gedroyc W, Regan L et al., MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results. *American Journal of Roentgenology*. Volume 183, Issue 6, December 2004.
48. Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28(4): 535–542.
49. Sapareto SA, Dewey WC. Thermal dose determination in cancer therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984; 10(6): 787–800.
50. Stewart EA, Gedroyc WM, Tempany CM, et al. Focused ultrasound treatment of uterine fibroid tumors: safety and feasibility of a noninvasive thermoablative technique. *Am J Obstet Gynecol*. Jul 2003; 189(1): 48–54.