

ВОЗМОЖНОСТИ HIFU-ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ

Шевченко Ю.Л., Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В.,
Серебряник П.С., Слабожанкина Е.А.

УДК: 681.3: 616-006: 614.21

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

Резюме

Приведены первые результаты применения HIFU-технологии в лечении опухолевых поражений матки, печени, поджелудочной железы, надпочечника у тридцати больных. Возможности метода проиллюстрированы тремя клиническими наблюдениями - у пациентки с миомой матки и пациентов с метастазами в печень колоректального рака и рака пищевода, что доказывает его эффективность в комплексном лечении опухолей различной локализации.

Ключевые слова: ультразвуковая абляция, HIFU-технология.

Ультразвук широко используется сегодня во многих областях медицины. Под термином «ультразвук» в физике понимают звуковые колебания с частотой выше частоты, воспринимаемой человеческим ухом (16 кГц). Однако большинство врачей знакомы с диагностическим ультразвуком, использующим частоты от 1 до 20 МГц [23].

Одним из наиболее новых и перспективных направлений применения медицинского ультразвука последних лет представляется использование лечебного высокоинтенсивного фокусированного ультразвука (High Intensive Focused Ultrasound или HIFU) для дистанционного (неинвазивного) локального направленного воздействия на опухоль [1, 18]. Несмотря на использование при этом более низких, чем в диагностических целях частот (0,8–3,5 МГц) энергетический уровень ультразвуковой волны на несколько порядков выше, чем при стандартном диагностическом УЗИ. Принцип действия лечебного высокоинтенсивного фокусированного ультразвука не отличается от диагностического и основан на способности ультразвуковой волны проникать через ткани, не повреждая их. Однако при ее фокусировке за счет специальной линзы в небольшой зоне, возникает повышение температуры, достаточное для развития тканевого коагуляционного некроза (локальный очаг повреждения) [16, 19, 22].

Впервые HIFU-технология для разрушения патологической ткани была использована около 60 лет назад. В 1950 г. Frank Fry и соавт. [2] успешно разрушили мелкий очаг в человеческом мозге без повреждения здоровых тканей у пациента с болезнью Паркинсона. Дальнейшие исследования по применению HIFU ограничивались не-

OPPORTUNITIES PROVIDED BY THE HIFU-TECHNOLOGY FOR TREATMENT OF ONCOLOGIC PATIENTS IN A MULTI-PROFILE HOSPITAL

Shevchenko Yu.L., Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V.,
Serebryanik P.S., Slabozhankina E.A.

Here, the first results of the HIFU-technology application for treatment of tumors of uterus, liver, pancreas and adrenal glands are presented in thirty patients. The opportunities of the technique are illustrated by three case reports, namely, in patient with uterine fibroid and patients with liver metastases due to colorectal carcinoma and cancer of esophagus, which proves the efficiency of the technique for combination treatment of tumors of different localization.

Keywords: ultrasound ablation, HIFU-technology.

достаточной разработанностью и слабостью аппаратной базы и, прежде всего, отсутствием надежных средств контроля. В 1997 году появились первые промышленные установки, позволившие проводить лечение пациентов с опухолями печени, молочных желез, почек, предстательной железы, фибромиомами матки [3]. К настоящему времени применение высокоинтенсивного фокусированного ультразвука для лечения новообразований различной локализации получает все большую популярность. Во многих странах (Германия, Италия, Франция, Япония, Австралия и др.) появились аппараты для проведения такого лечения (рис. 1). Наибольший опыт в применении УЗ-абляции для лечения новообразований различной локализации накоплен в Китае [24, 25, 26, 27].

Метод также известен как: HIFU-терапия, ультразвуковая абляция, фокусированная ультразвуковая хирургия. Наибольшую распространенность в клинической практике получил термин «ультразвуковая абляция».

Термином абляция от латинского «ablatio» – отнятие, принято обозначать прямое термическое или химическое воздействие на опухолевую ткань с целью ее разрушения. Важно отметить, что известные до настоящего времени виды абляции опухолей (радиочастотная, крио-, лазерная, микроволновая) требуют непосредственного (во время операции или чрескожно) контакта с опухолью, в связи с этим для подведения энергии используются специальные проводники – «апликаторы» [4] (рис. 2). При ультразвуковой абляции необходимости во введении специальных проводников нет – лечение осуществляется без нарушения целостности кожных покровов или слизистой оболочки, т.е. инвазивно.



Рис. 1. Терапевтические ультразвуковые системы JC в мире

Повреждающее действие HIFU основано на трех основных механизмах [5–7]: первый – превращение механической энергии в тепловую, второй – механизм запуска кавитации. После повышения температуры в очаге свыше 90°C в течение всего 1 с, развивается немедленная термическая гибель клеток в результате коагуляционного некроза. Инерциальная кавитация менее предсказуема, она обычно происходит синхронно с термокоагуляцией. В результате циклических колебаний тканей, вызванных ультразвуком, возникают эффекты сжатия и разрежения. Во время разрежения газ выходит из раствора, образуя пузырьки, которые мгновенно лопаются и на микроскопическом уровне происходит некроз клеток. Кроме того, воздействие высокоэнергетического фокусированного ультразвука оказывает прямое повреждение сосудов, питающих опухоль. При этом прекращается поступление кислорода, что нарушает трофику ткани опухоли. Это третий механизм повреждающего воздействия HIFU [8, 9].

Для проведения ультразвуковой абляции в настоящее время используют несколько промышленных моделей аппаратов. Все устройства делятся на два типа: экстракорпоральные – применяемые для лечения опухолей многих органов и контактные, использующие трансректальные датчики для лечения заболеваний предстательной железы [11], гинекологические – для лечения цервицитов и заболеваний вульвы и специализированные, для отоларингологии. Аппараты для экстракорпорального лечения оборудованы датчиками большого диаметра и работают на низких частотах с более высокой интенсивностью излучения, чем контактные, работающие на сверхкоротком расстоянии с высокой частотой и более низкой интенсивностью. В качестве метода наведения в этих аппаратах используется УЗИ или МРТ. HIFU-системы

с МРТ-контролем (более известные как FUS-абляция) используются только для лечения опухолей молочных желез и фибромиом матки [10].

В настоящее время, благодаря возможности лечения солидных опухолей (доброкачественных и злокачественных), включая опухоли печени, поджелудочной, молочной и предстательной желез, почек, сарком костей и мягких тканей, наибольшее распространение получила полифункциональная модель для экстракорпорального лечения, разработанная в Китае (Модель JC Focused Ultrasound Therapeutic System, Chongqing HAIFU Technology Company, China) [12, 13, 14]. В качестве наведения и интраоперационного контроля в данном аппарате используется ультразвук. Лечебный датчик представлен пьезоэлектрической линзой диаметром 12 см с фокусным расстоянием 10–16 см и с изменяющейся частотой излучения от 0,8 до 1,6 МГц. Излучение достигает очень большой интенсивности (до $20\,000\text{Вт}/\text{см}^2$) [15].

Перед проведением УЗ-абляции пациентам проводится комплексное обследование для оценки функционального состояния органов, четкой верификации топографии и уровня кровоснабжения опухоли. Для этого помимо общеклинического обследования выполняются УЗИ с цветовым доплеровским картированием, КТ с внутривенным контрастированием или МРТ [20].

Процедура дистанционной УЗ-абляции предусматривает два этапа. Первый – выполнение разметки, в ходе которой определяют глубину расположения опухоли, ее структуру, соотношение с окружающими органами, достижимость опухоли, а также производят предварительное разделение опухолевого узла на отдельные срезы. Этот этап, по мнению специалистов, является наиболее важным для успешного проведения лечебного воздействия. Затем приступают ко второму этапу – непосредственно лечению. Лечение обычно начинают с центральных срезов, путем единичных пробных соникаций (воздействий) с использованием низких энергий. Затем производят постепенное (по мере прогревания узла) повышение энергии и смещение зоны фокуса для поэтапной обработки всего опухолевого очага по выбранным, в ходе разметки, срезам. В ходе лечения отмечают изменения экзогенности образования за счет формирования очага деструкции. При лечении доброкачественных образований очень важным условием является сохранение целостности их капсул [19, 28]. При лечении злокачественных образований необходимо соблюдение онкологических канонических, и, для достижения наибольшей абластичности, видимая зона опухоли «перекрывается», по крайней мере, на 1 см. Поэтому зона абляции включает саму опухоль и перифокальную зону нормальной, неопухолевой ткани [21]. В последующие 7 суток после процедуры, развивается воспалительный ответ, заключающийся в миграции полиморфноядерных лейкоцитов в зону очага деструкции с последующим образованием грануляций, содержащих незрелые фибробласты и формированием по периферии зоны некроза новых капилляров [16, 17].



Рис. 2. Варианты инвазивных методов абляции

Далее в течение двух недель периферическая часть зоны воздействия замещается пролиферирующей фиброзной тканью. Стадийность и сроки фиброза в зоне воздействия пока еще не изучены в деталях, однако морфологические исследования достоверно свидетельствуют о постепенном сморщивании ткани, подвергшейся воздействию HIFU и замещению некротических тканей фиброзной.

Для оценки эффективности проведенной процедуры (определения уменьшения васкуляризации опухоли и уменьшения опухолевого объема) используют УЗИ, КТ с внутривенным контрастированием или МРТ. При подозрении на рецидив опухоли проводится биопсия и серийное исследование онкомаркеров [19].

Выполненные нами в НМХЦ им. Н.И. Пирогова первые процедуры включают тридцать ультразвуковых абляций – при миомах матки (16), вторичном поражении печени (9), первичном поражении (гемангиоме) печени (2), аденоме крючковидного отростка поджелудочной железы (2), вторичном поражении надпочечника (1). Наши результаты использования фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) в комплексном лечении опухолей паренхиматозных органов брюшной полости и забрюшинного пространства свидетельствуют о безопасности, эффективности и хорошей переносимости метода.

Приводим клиническое наблюдение пациентки К., 34 лет.

При поступлении в гинекологическое отделение жалоб не предъявляла. Из анамнеза известно, что около двух лет назад был выявлен миоматозный узел. При динамическом наблюдении отмечен постепенный рост узла. По данным УЗИ, МРТ (рис. 3) выявлен интрамуральный миоматозный узел по передней стенке матки, размерами 23 × 26 × 24 мм, интенсивно накапливающий контрастный препарат. При общеклиническом обследовании отклонений от нормы в анализах крови и мочи выявлено не было. Пациентке было выполнено РДВ, по результатам

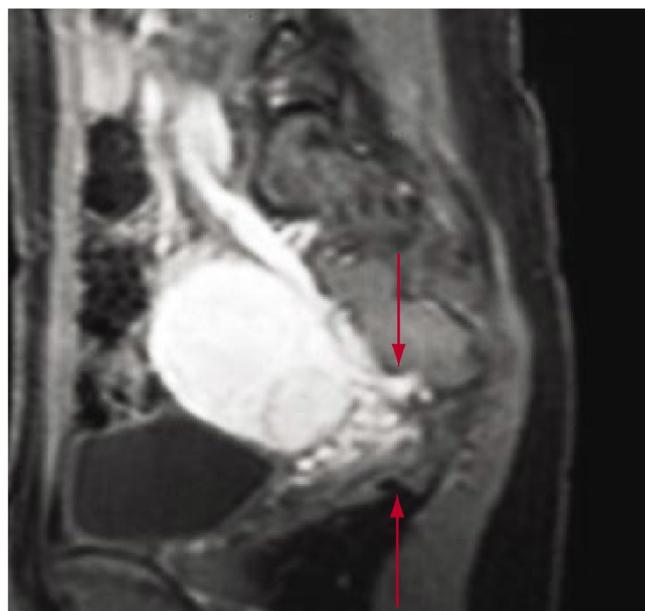


Рис. 3. МРТ малого таза в сагиттальной проекции до выполнения ультразвуковой абляции (стрелками указан миоматозный узел)

гистологического исследования соскоба, данных за патологию эндометрия и эндоцервикса не получено. В ходе выполненной на аппарате HIFU разметке установлено, что узел отчетливо виден и достижим.

Учитывая молодой возраст пациентки и желание сохранить детородную функцию, а также высокий риск традиционной операции (с учетом расположения узла), предпочли УЗ-абляцию миоматозного узла (рис. 4). Операцию выполняли под внутривенной седацией. Пролечено 5 срезов со средней энергией 256 Вт. Операцию пациентка перенесла удовлетворительно. При контрольном обследовании через две недели после операции – по данным МРТ отмечено отсутствие накопления контрастного

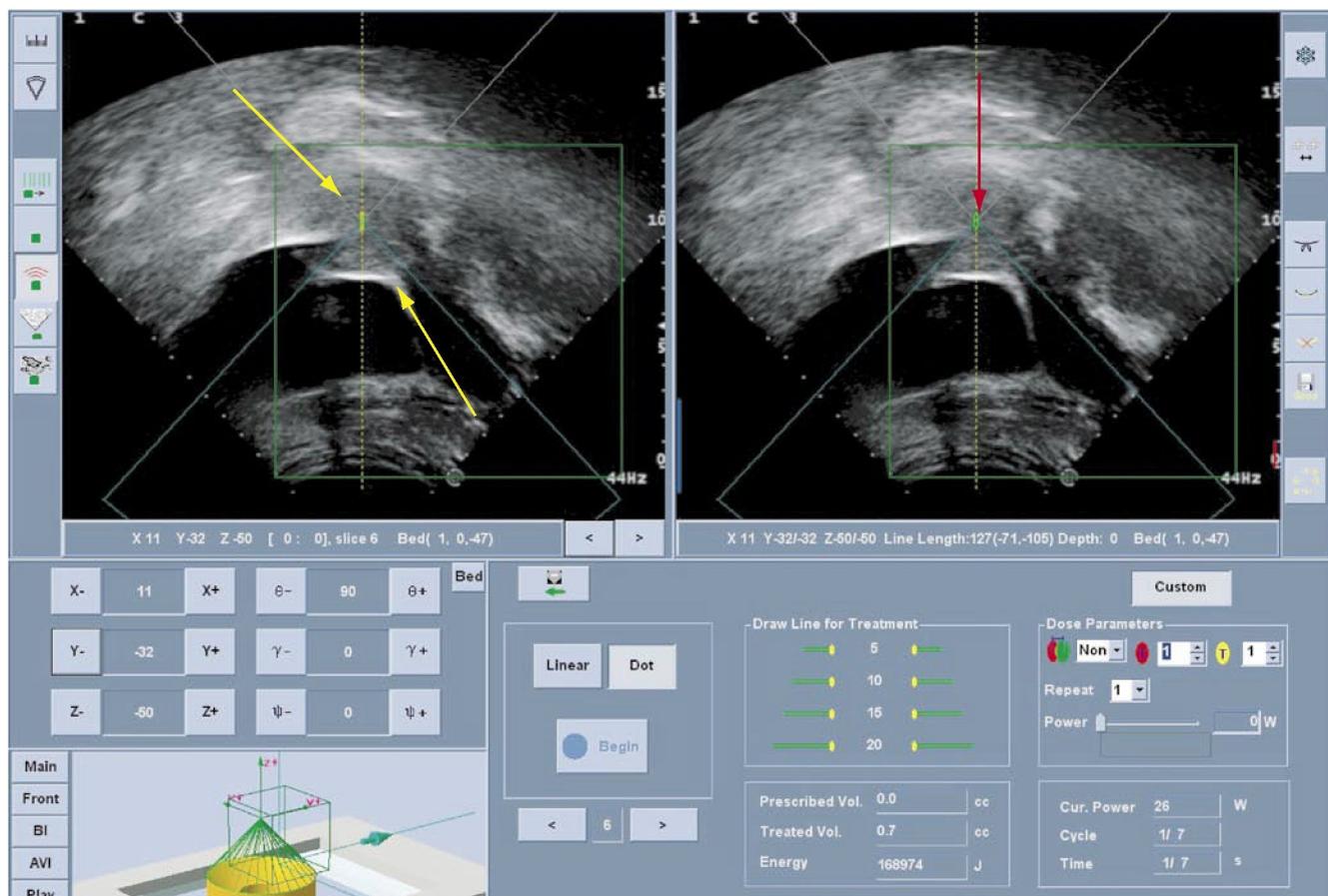


Рис. 4. Ультразвуковые сканограммы во время проведения ультразвуковой абляции миоматозного узла (указан желтыми стрелками). Фокус воздействия ультразвуковых лучей (красная стрелка)

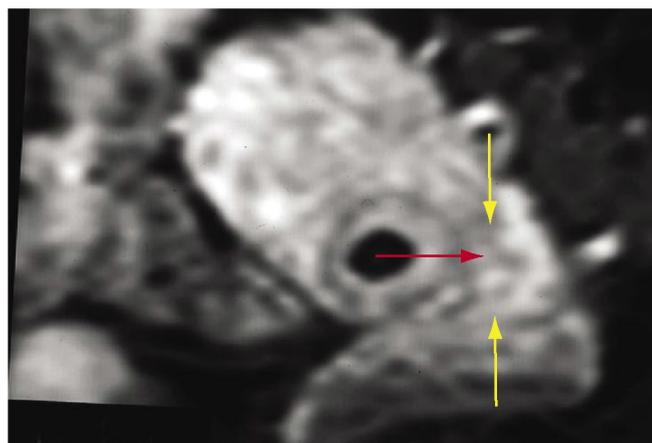


Рис. 5. МРТ малого таза через 2 недели после выполнения УЗ-абляции. (желтыми стрелками указаны границы миоматозного узла; красной стрелкой указана зона абляции)

препарата в узле (рис. 5), зона абляции составила порядка 54%, что, по мнению ведущих специалистов в этой области, является достаточным для полной регрессии узла [13, 15, 19, 24].

Клиническое наблюдение пациентки А., 32 лет.

При поступлении предъявляла жалобы на умеренную общую слабость. Из анамнеза известно, что в декабре 2008 г. оперирована по поводу умереннодифференцированной аденокарциномы прямой кишки и метастазов в печени, T₃N₁M₁; пациентке выполнена передняя резекция прямой кишки, резекция 3–8-го сегментов печени. В послеоперационном периоде проведено 3 курса системной химиотерапии по схеме «FOLFOX-4», которые перенесла удовлетворительно. При контрольной КТ органов брюшной полости в феврале и далее – в марте 2009 г. в 7-м сегменте печени обнаружен очаг неоднородной структуры, размером 4,5 см, с показателем 36 ед. Н. В артериальную фазу – незначительное накопление контраста, а в венозную – до 84 ед. Н.

По данным общеклинического обследования отмечается умеренная анемия (гемоглобин до 98 г/л), биохимические показатели функции печени и почек в пределах нормы. В качестве паллиативного лечения с циторедуктивной целью, а также улучшения результатов проводимой химиотерапии, пациентке после предварительной разметки на аппарате HIFU, была выполнена УЗ-абляция метастаза печени. Операцию выполняли под

эндотрахеальным наркозом с наложением искусственного гидроторакса справа. Пролечено 7 срезов со средней энергией 284 Вт. Операцию пациентка перенесла удовлетворительно. При контрольном исследовании органов брюшной полости через неделю после операции – по данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (рис. 6), отмечено уменьшение накопления контрастного препарата в узле, зона абляции составила 85%, что, по мнению ведущих специалистов, является достаточным для его полной регрессии.

Клиническое наблюдение пациента А., 67 лет.

При поступлении жалоб не предъявлял. Из анамнеза известно, что в феврале 2008 г. была выполнена экстирпация пищевода с пластикой трубкой, выкроенной из большой кривизны желудка по поводу низкодифференциро-

ванного плоскоклеточного рака. Также было выявлено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. В послеоперационном периоде химиотерапия не проводилась. При динамическом контроле в апреле 2009 г. были выявлены очаги в печени до 4–6 см. При КТ грудной клетки очаговых поражений не выявлено.

По данным общеклинического обследования показатели онкомаркеров в пределах нормы, отмечается незначительное повышение печеночных ферментов. При ультразвуковом исследовании в проекции 5,7, и 7–8 сегментов печени определяются гипэхогенные образования с ровными, четкими контурами, неоднородной структуры, перинодулярным кровотоком, размерами 4,9×5,7 см (7–8-й сегменты); 4,2×4,4 см (7-й сегмент),

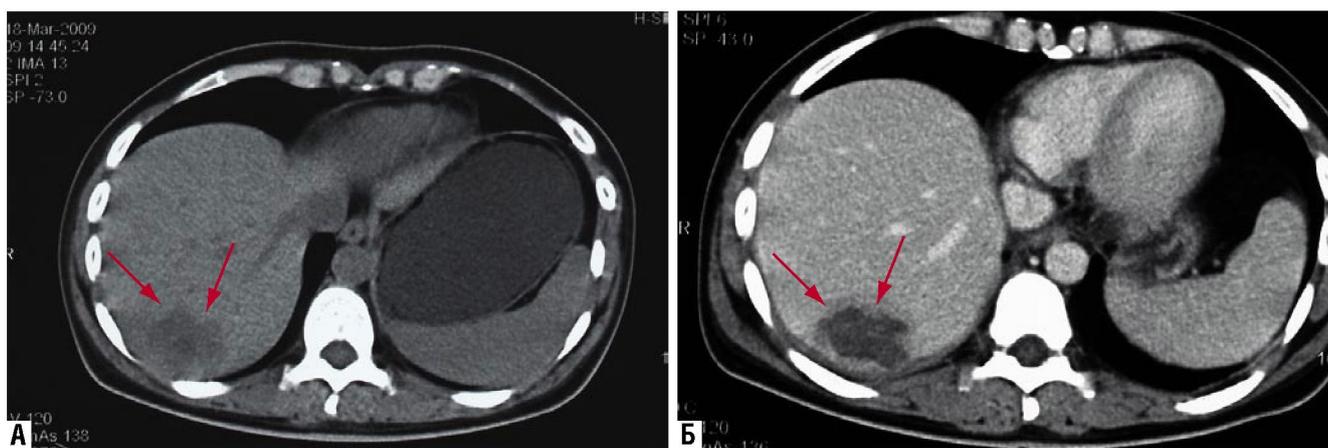


Рис. 6. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием до (а) и после (б) выполнения ультразвуковой абляции метастаза печени (стрелками указан очаг в печени)

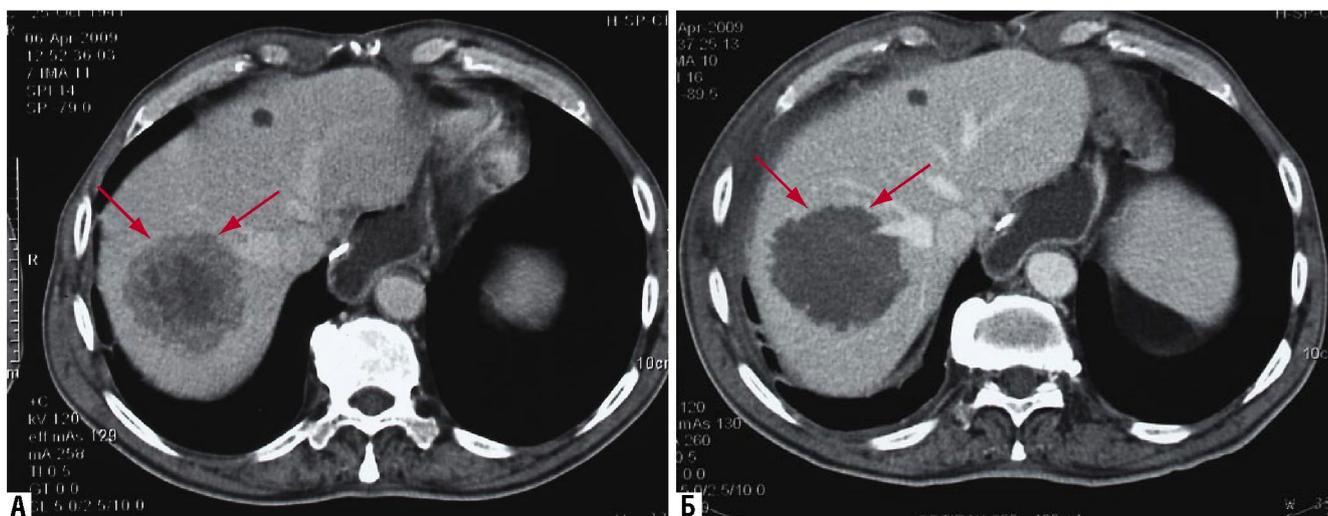


Рис. 7. Компьютерная томограмма органов брюшной полости с внутривенным контрастированием до (а) и после (б) выполнения ультразвуковой абляции метастаза печени (объяснение в тексте). (стрелками указан очаг в печени)

и 4,0×3,0 см (5-й сегмент). В качестве паллиативного лечения с циторедуктивной целью, пациенту после предварительной разметки на аппарате HIFU, была выполнена УЗ-абляция метастаза печени. Операцию выполняли под эндотрахеальным наркозом с наложением искусственного гидроторакса справа. Пролечено 10 срезов со средней энергией 398 Вт. Операцию пациент перенес удовлетворительно. При контрольном обследовании через неделю после операции изменений в биохимическом анализе крови не выявлено. По данным КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием, отмечено отсутствие накопления контрастного препарата в узле, зона абляции составила 100% (рис. 7).

Таким образом, приведенные клинические наблюдения демонстрируют реальные возможности применения HIFU-технологии у пациентов разного возраста с различными сопутствующими заболеваниями, независимо от гистологического строения образований. Для всесторонней клинической оценки метода, его ближайших и отдаленных результатов, с учетом анализа качества жизни пациентов, возможностей применения при других локализациях опухолей, необходимо дальнейшее накопление клинического материала.

Литература

1. Хилл К., Бэмбер Дж., тер Хаар Г. Ультразвук в медицине. Физические основы применения // М.: ФИЗМАТЛИТ, 2008.
2. Fry F.J., Mosberg W.H. et al. Production of focal destructive lesions in central nervous system with ultrasound // J. Neurosurg. 1954. V. 11. P. 471–478
3. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview // Ultrason. Sonochem. 2004. V. 11. № 3–4. P. 149–154.
4. Vogl T.J., Helmlberger T.K., Mack M.G. Reiser MF Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology. 2008, Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. P. 258.
5. Hill C.R., Rivens I., Vaughan M. et al. Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model. *Ultrasound Med Biol.* 1994; 20: 259–69.
6. 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;67:267–74.
7. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasonics.* 2004; 42:1087–93.
8. Delon-Martin C., Vogt C., Chignier E. et al. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 1995; 21:113–9.
9. 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; 9:89–97.
10. Нунунен К., Pomeroy O., Smith D.N. et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: A feasibility study. *Radiology* 2001; 219:176–85
11. Ushida T. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology* V.59. p. 394–398
12. Kohrmann K.U., Michel M.S., Gaa J. et al. High intensity focused ultrasound as noninvasive therapy for multilocal renal cell carcinoma: case study and review of the literature. *J Urol.* 2002;167:2397–403.
13. 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;30:245–60
14. Visioli A.G., Rivens I.H., ter Haar G.R. et al. Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using HIFU in the treatment of localised tumours. *Eur J Ultrasound.* 1999;9: 11–8.
15. Ushida T. et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology* V. 59. p. 394–398
16. Wu F., Chen W.Z., Bai J. et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol.* 2001; 27: 1099–2006
17. Chen L., Rivens I., ter Haar G.R. et al. Histological changes in rat liver tumours treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 1993;19:67–74
18. Kennedy J.E., ter Haar G.R., Cranston D. High Intensity Focused Ultrasound: surgery of the future? *Brit J Radiol.* 2003, 76:590–599
19. Назаренко Г.И., Хитрова А.Н., Краснова Т.В., Богданов Е.Г. Инновационный метод ультразвуковой абляции опухолей человека (обзор литературы и собственные наблюдения). // «Ультразвуковая и функциональная диагностика», выпуск 70, 4. 2008.
20. 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; 30:245–60
21. Kennedy J.E., Wu F., ter Haar G.R. et al. High-intensity focused ultrasound for the treatment of liver tumours. *Ultrasonics.* 2004; 42:931–5.
22. Vogl T.J., Helmlberger T.K., Mack M.G., Reiser M.F. (eds) *Percutaneous Tumor Ablation in Medical Radiology.* 2008, Springer – Verlag, Berlin, Heidelberg, New York pp 258
23. Руденко О.В. и др. Нелинейные волны. Устный выпуск журнала «Успехи физических наук», том 177, № 4 апрель 2007 г.
24. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z. et al. Extracorporeal high intensity focused ultrasound ablation in the treatment of 1038 patients with solid carcinomas in China: an overview. *Ultrasonics Sonochemistry.* 2004;11:149–54.
25. 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; 235:659–67.
26. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Zou J.Z. Extracorporeal High-Intensity Focused Ultrasound for treatment of solid carcinomas: Four-year Chinese clinical experience. In *Proceedings of the 2nd International Symposium on Therapeutic Ultrasound;* 2002 July 29-Aug 1; Seattle, USA
27. Li C.X., Xu G.L., Jiang Z.Y. et al. Analysis of clinical effect of high-intensity focused ultrasound on liver cancer. *World J Gastroenterol.* 2004;10:2201–4
28. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Животов В.А. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, № 2. – С. 77–82.

Контактная информация

Ветшев Петр Сергеевич

Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова
105203, г. Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70

e-mail: nmhc@mail.ru