



ВЫСОКОИНТЕНСИВНАЯ ФОКУСИРОВАННАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ АБЛЯЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Москвичева

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Рак молочной железы – наиболее частое и социально значимое злокачественное опухолевое заболевание женского населения Российской Федерации. В настоящее время для лечения данной патологии все большее развитие получают методики органосохраняющего хирургического пособия, позволяющего добиться максимального косметического эффекта наряду с соблюдением принципов онкологической безопасности.

В последние десятилетия исследователи разных стран демонстрируют осуществимость и техническую безопасность использования различных мини-инвазивных методов термической абляции ранних стадий злокачественных новообразований молочной железы, отличающихся относительной простотой выполнения, прекрасными косметическими результатами, коротким сроком реабилитации больных. К ним относятся гипертермические методики (радиочастотная, микроволновая, лазерная абляция) и гипотермический метод (криоабляция). Каждая методика имеет уникальные характеристики воздействия на опухоль и выполняется под контролем ультразвука, компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Технический успех данных методов абляции достигается в 93–98% случаев. Полный некроз опухоли после выполнения радиочастотной абляции наблюдают у 76–100% больных раком молочной железы, лазерной абляции – у 13–76%, микроволновой абляции – у 0–8%, криоабляции – у 36–83%. Частота развития специфических осложнений локальной термической деструкции составляет 4–13%.

На сегодняшний момент существует лишь одна методика неинвазивного экстракорпорального выполнения термической абляции опухолей различной локализации – высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, эффективность и безопасность которой в качестве метода локальной деструкции доброкачественных и злокачественных новообразований молочной железы продемонстрированы многими авторами.

Как и все методики термической абляции, данный метод имеет свои ограничения, осложнения и недостатки. В данной статье представлен литературный обзор, освещающий возможности выполнения данного метода локальной деструкции у больных злокачественными новообразованиями молочной железы.

Ключевые слова:

рак молочной железы, фиброаденомы молочной железы, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, термическая абляция

Оформление ссылки для цитирования статьи

Москвичева Л.И. Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(3): 67–76. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6

Для корреспонденции

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

E-mail: ludamed16@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 03.05.2018 г., принята к печати 31.08.2018 г.

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6

HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASONIC ABLATION OF BREAST CANCER

L.I.Moskvicheva

P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

Abstract

Breast cancer is the most frequent and socially significant malignant tumor disease of the female population of the Russian Federation. At present, for the treatment of this pathology, the methods of the organ-preserving surgical manual allowing to achieve the maximum cosmetic effect along with the observance of the principles of cancer safety are getting more and more developed,.

In recent decades, researchers from different countries demonstrate the feasibility and technical safety of various mini-invasive methods of thermal ablation of early stages of breast cancer, characterized by relative simplicity of implementation, excellent cosmetic results, short-term rehabilitation of patients. These include hyperthermic techniques (radiofrequency, microwave, laser ablation) and hypothermic method (cryoablation). Each technique has unique characteristics of impact on the tumor and is performed under the control of ultrasound, computer tomography or magnetic resonance imaging. The technical success of these ablation techniques is achieved in 93–98% of cases. Complete tumor necrosis after radiofrequency ablation is observed in 76–100% of patients with breast cancer, laser ablation – in 13–76%, microwave ablation – in 0–8%, cryoablation – in 36–83%. The frequency of development of specific complications of local thermal destruction is 4–13%.

To date, there is only one method of noninvasive extracorporeal thermal ablation of tumors of different localization – high-intensity focused ultrasound therapy, the effectiveness and safety of which as a method of local destruction of benign and malignant tumors of the breast demonstrated by many authors.

Like all methods of thermal ablation, high-intensity focused ultrasound therapy has its limitations, complications and disadvantages.

This article presents a literary review that highlights the possibilities of this method of local destruction in patients with malignant tumors of the breast.

Keywords:

breast cancer, breast fibroadenoma, high-intensity focused ultrasound, HIFU, thermal ablation

For citation

Moskvicheva L.I. High-intensity focused ultrasonic ablation of breast cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(3): 67–76. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6

For correspondence

Lyudmila I. Moskvicheva, oncologist of the ultrasound department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Address: 3, 2nd Botkinskiyproezd, Moscow 125284, Russian Federation

E-mail: ludamed16@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Author report no conflict of interest.

The article was received 03.05.2018, accepted for publication 31.08.2018

Рак молочной железы – наиболее частое и социально значимое злокачественное опухолевое заболевание женского населения Российской Федерации. Внедрение в практическую медицину современных скрининговых программ, а также усовершенствование инструментальных методов диагностики позволяет выявлять данную патологию на ранних стадиях развития. Удельный вес больных раком молочной железы I–II стадии среди пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом в 2016 г. составил 69,7% [1].

На сегодняшний день единственным способом радикального лечения рака молочной железы является оперативное вмешательство, входящее в состав комбинированной либо комплексной терапии. Несмотря на возможность полного излечения, факт наличия злокачественной опухоли данной локализации, а также характер проводимого по ее поводу лечения значительно сказываются на психоэмоциональном состоянии пациенток в связи с анатомическими и функциональными изменениями структур передней грудной стенки.

В настоящее время все большее развитие получают методики органосохраняющего хирургического пособия, позволяющего добиться максимально-го косметического эффекта наряду с соблюдением принципов онкологической безопасности. Данные вмешательства проводятся больным ранним раком молочной железы и характеризуются показателями долгосрочной выживаемости пациентов, аналогичными таковым при выполнении мастэктомии по Холстеду [2].

В последние десятилетия исследователи разных стран демонстрируют осуществимость и техническую безопасность использования различных мини-инвазивных методов термической абляции ранних стадий злокачественных новообразований молочной железы, отличающихся относительной простотой выполнения, прекрасными косметическими результатами, коротким сроком реабилитации больных. К ним относятся гипертермические методики (радиочастотная, микроволновая, лазерная абляция) и гипотермический метод (криоабляция). Каждая методика имеет уникальные характеристики воздействия на опухоль и выполняется под контролем ультразвука, компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Технический успех данных методов абляции достигается в 93–98% случаев, а частота развития специфических осложнений составляет 4–13%, среди которых преобладают повреждения кожного покрова и здоровых мягких тканей в проекции опухоли [3].

По данным литературы, при выполнении радиочастотной абляции у больных с опухолью молочной

железы размерами 0,5–2,0 см полная деструкция достигается в 76–100% случаев, микроволновой абляции – в 0–8%, лазерной абляции – в 13–76%, криоабляции – в 36–83% [4, 5].

На сегодняшний момент существует лишь одна методика неинвазивного экстракорпорального выполнения термической абляции опухолей различной локализации – высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (high-intensive focused ultrasound, HIFU-терапия, фокусированная ультразвуковая абляция), изучение которой представляется наиболее интересным и перспективным. Рядом авторов продемонстрирована эффективность и безопасность данной методики в качестве метода консервативного лечения единичных и множественных доброкачественных новообразований молочной железы. Данный факт позволил прогнозировать аналогичные возможности HIFU-терапии у больных злокачественными опухолями данной локализации и подтолкнул ученых на проведение соответствующих исследований.

В данной статье представлен литературный обзор, освещающий возможности выполнения данного метода локальной деструкции у больных злокачественными новообразованиями молочной железы.

Технические возможности высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии опухолей молочной железы

HIFU-терапия – неинвазивный метод термической абляции солидных опухолей, в основе которого лежит переход энергии сфокусированных механических волн с частотой выше 20 кГц в тепловую энергию с развитием коагуляционного некроза ткани в точке фокуса. Параллельно с явлениями термической деструкции в данной области происходят процессы акустической кавитации, прямого повреждения мелких сосудов, активации клеток иммунной системы [6].

В настоящее время HIFU-терапия у больных злокачественными и доброкачественными опухолями образованиями молочной железы осуществляется на аппаратах под ультразвуковым (УЗ) и магнитно-резонансным (МР) наведением.

К первым относятся аппараты JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HIFU Technology Company, China) и Echopulse (Theraclion, Malakoff, France) (рисунок).

Машины под УЗ-наведением имеют преимущества по стоимости, доступности, безопасности для пациента, меньшим временным затратам на процедуру. МРТ дает лучшую визуальную картину, возможность проведения температурного контроля во время процедуры, однако значительно дороже и обладает меньшей пространственной подвижностью.

Среди аппаратов для ультразвуковой абляции под МРТ-контролем в настоящее время используют приборы ExAblate 2000 и 2100, разработанные InSightec-TxSonics Ltd (Haifa, Israel and Dallas, TX), и Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands), интегрированные в МРТ-сканер 1,5 или 3 Тесла (рисунок) [6].

HIFU-терапия доброкачественных опухолей молочной железы

Эффективность данного метода термической абляции продемонстрирована рядом ученых при воздействии на доброкачественные опухолевые образования молочной железы.



Рисунок. Аппараты для проведения HIFU-терапии опухолей молочной железы: А – JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China); В – Echopulse (Theraclion, Malakoff, France); С – ExAblate 2000 InSightec-TxSonics, Ltd. (Haifa, Israel and Dallas, TX); D – Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands).

Figure. Apparatus for conducting a HIFU therapy of breast tumors: А – JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China); В – Echopulse (Theraclion, Malakoff, France); С – ExAblate 2000 InSightec-TxSonics, Ltd. (Haifa, Israel and Dallas, TX); D – Sonalleve MR HIFU system (Philips, Best, The Netherlands).

Впервые возможность и целесообразность выполнения HIFU-терапии в качестве метода локального лечения фиброаденом молочной железы описана К.Нупунен и соавт. в 2001 г. Абляцию проводили 9 больным с 11 опухолевыми очагами на аппарате ExAblate. Возраст пациенток составлял 15–38 лет (медиана 29 лет). Полный ответ опухоли на локальное лечение определяли в случае уменьшения объема фиброаденомы более чем на 90%, частичный ответ – на 50–90% и минимальный ответ – на 10–49%. По данным контрольного МРТ с контрастированием, выполненного через 6 мес, выявлено уменьшение среднего объема 8 (72,7%) фиброаденом с $1,9 \pm 1,5$ мл до $1,3 \pm 1,1$ мл ($p = 0,01$); полный ответ опухоли был описан в 6 случаях (54,5%), частичный – в 2 (18,2%), минимальный – в 1 (9,1%), не ответили на проведение абляции 2 (1,2%) очага фиброаденомы.

Болевые ощущения различной степени интенсивности после процедуры имели место у 7 (77,8%) больных, у 1 (11,1%) пациентки отмечено развитие транзиторного отека мягких тканей грудной клетки на стороне воздействия [7].

В 2015 г. B. Cavallo Marincola и соавт. опубликовали результаты проведения ультразвуковой абляции у 10 пациенток в возрасте 18–34 лет (медиана 26 лет) с единичными или множественными фиброаденомами молочной железы. Все больные проходили лечение амбулаторно. Абляцию выполняли на аппарате Echopulse под местной анестезией 2% раствором лидокаина и седацией мидазоламом 2 мг. Суммарно было обработано 12 фиброаденом максимальными размерами 19–44 мм (медиана 26,5 мм). Средняя длительность процедуры составила 136 мин (диапазон 80–210 мин), инсонации – 57,2 мин (диапазон 40–100 мин). Средняя суммарная энергия воздействия составила 115,94 Дж.

Развития побочных эффектов абляции не отмечено, однако в качестве местной реакции на лечение авторы отметили развитие отека и уплотнения мягких тканей обработанной области.

Период наблюдения за больными составил 3 мес, за который отмечено уменьшение максимального диаметра всех обработанных опухолей на 50% [8].

Эффективность HIFU-терапии доброкачественных новообразований молочной железы также продемонстрирована в мультицентровом проспективном исследовании R.Kovatcheva и соавт., куда вошли 42 пациентки с 51 фиброаденомой в одной или обеих молочных железах максимальным размером более 10 мм и локализацией на расстоянии более 5 мм до кожи в условиях фиксированного органа. Одиннадцать пациенток ранее подвергались хирургическому лечению данной патологии.

Средний возраст больных составил 32 года (диапазон 16–52 года), средний объем доброкачественных опухолей молочной железы до локального лечения – 3,89 мл (диапазон 0,34–19,66 мл). При УЗИ с доплеровским картированием до процедуры признаки отсутствия кровотока в проекции фиброаденомы отсутствовали в 39% (20/51) опухолей.

HIFU-терапия была выполнена на аппарате Echopulse под внутривенной седацией. Средняя продолжительность лечения составила 118 мин (диапазон 60–255 мин).

43 (84,3%) опухолевых образования были обработаны однократно, 8 (15,7%) – потребовали выполнения повторной процедуры абляции через 3–9 мес. Среди осложнений процедуры описано развитие ожога кожи в 3 (5,9%) случаях, гиперпигментации кожи в проекции опухоли у 1 (2%) больной, уплотнения подкожной жировой клетчатки над зоной воздействия – у 1 (2%) пациентки.

При 2-месячном наблюдении отмечено среднее уменьшение объема фиброаденом на $33,2\% \pm 19,1\%$, 6-месячном – на $59,2\% \pm 18,2\%$ ($p < 0,001$), 12-месячном – $72,5\% \pm 16,7$ ($p < 0,001$). При контрольных УЗИ через 1 нед, 2, 6 и 12 мес существенного изменения экзогенности опухолей не отмечено, однако через 2 мес после HIFU-терапии признаки васкуляризации опухоли отсутствовали в 54% фиброаденом, а через 6 и 12 мес этот процент увеличился до 64% и 67% соответственно [9].

В 2016 г. M.C.Peek и соавт. опубликовали результаты сравнительного исследования, куда вошли 40 больных фиброаденомой молочной железы: 20 пациенткам исследуемой группы была проведена ультразвуковая абляция опухоли на аппарате Echopulse под местной анестезией; 20 больным группы контроля локальное воздействие на опухоль не проводилось.

По данным УЗИ через 6 мес в опытной группе отмечено уменьшение среднего объема опухоли на 43,5%, что значительно выше, чем в контрольной, где динамика объема фиброаденомы составила 4,6% ($p = 0,002$) [10].

В 2017 г. рядом авторов описана возможность редукции объема доброкачественных опухолей молочной железы до 77,32% при однократном выполнении абляции ($p < 0,001$) и 90,47% ($p = 0,003$) при двукратном выполнении процедуры за 24-месячный период наблюдения [11].

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы

Полученные результаты проведения HIFU-терапии у больных фиброаденомами молочной

железы явились предиктором для изучения данного метода локальной термической деструкции применимо к злокачественным опухолям данной локализации.

В 2016 г. Liming Guan и Gang Xu продемонстрировали результаты рандомизированного исследования эффективности и безопасности проведения HIFU-терапии у больных ранним раком молочной железы I–IIb стадии. В исследование вошли 50 пациенток с доказанным инвазивным раком молочной железы (клиническая стадия cT1-2N0-2M0), у которых опухоль была четко визуализирована при УЗИ и располагалась на расстоянии более 10 мм от кожи и передней грудной стенки и более 20 мм от сосково-ареолярной области. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1. В контрольную группу вошли 25 пациенток в возрасте 25–65 лет, у которых было диагностировано злокачественное новообразование молочной железы размерами 23–45 мм; I стадия опухолевого процесса была выявлена у 7 больных, IIA – у 5 пациенток, IIB – у 13 больных; в 11 случаях определялись клинические данные о метастатическом поражении ипсилатеральных лимфатических узлов. Всем больным данной группы выполняли самостоятельную модифицированную радикальную мастэктомию.

В опытную группу были включены 25 пациенток в возрасте 22–63 года, максимальный диаметр опухоли молочной железы у которых составлял 21–48 мм; I стадия опухолевого процесса была диагностирована у 6 пациенток, IIA – у 4 больных, IIB – у 15 пациенток; в 12 случаях имелись данные о метастатическом поражении ипсилатеральных лимфатических узлов. Всем пациенткам данной группы под общим наркозом была проведена ультразвуковая абляция опухоли с захватом 20 мм здоровой ткани по ее периферии на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System. Интенсивность ультразвука во время воздействия составляла 5000–20 000 Вт/см², мощность – 300–400 Вт, скорость сканирования – 1–3 мм/с, а длина дорожки – 20 мм. Продолжительность сеанса фокусированной ультразвуковой абляции колебалась от 40 мин до 2,2 ч (медиана – 1,1 ч).

Через 1–2 нед после выполнения термической абляции всем пациенткам опытной группы выполняли модифицированную радикальную мастэктомию. После операции все пациенты получали по показаниям специфическое лекарственное лечение и лучевую терапию.

Все удаленные препараты были направлены на гистологическое и иммуногистохимическое исследования, которые продемонстрировали наличие коагуляционного некроза целевой области у всех больных опытной группы, отсутствие жизнеспособ-

ных клеток в зоне деструкции, разрушение капилляров, венул и артериол диаметром до 2 мм в зоне HIFU-воздействия. Уровень экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) в удаленных препаратах опытной группы был достоверно ниже аналогичного показателя в контрольной и составил $1,31 \pm 0,65$ и $10,23 \pm 2,20$ соответственно ($p < 0,000$).

После проведения ультразвуковой абляции у всех больных наблюдалась местная реакция мягких тканей молочной железы в проекции опухоли в виде их отека, который самостоятельно разрешался через 7 дней после процедуры. Одиннадцать (44%) пациенток предъявляли жалобы на дискомфорт или болевые ощущения в зоне деструкции, в 3 (12%) случаях отмечено развитие лихорадки более 38°C в течение 48 ч после абляции. Данные явления были успешно купированы консервативными методами в течение 1–3 дней [12].

Аналогичные результаты были получены в исследовании Wu F. и соавт., куда вошли 48 больных ранним раком молочной железы клинической стадии cT1-2N0-2M0: в контрольную группу – 25 пациенток, в котором было выполнено только оперативное вмешательство; в исследуемую – 23 пациентки со злокачественными опухолями молочной железы размером $3,1 \pm 0,79$ см (диапазон 2,0–4,7 см), которым на первом этапе лечения была выполнена высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция опухоли, за которой через 1–2 нед последовало выполнение мастэктомии. HIFU-терапию выполняли на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System на фоне внутривенной седации (4/23) или общего наркоза (19/23). В зону обработки входила сама опухоль и область шириной 1,5–2,0 см вокруг видимой при УЗИ границы образования. Интенсивность воздействия составляла 5000–15 000 Вт/см². Длительность сеанса HIFU-терапии составила 45–150 мин (медиана 80 мин).

Отек мягких тканей молочной железы на стороне воздействия после выполнения абляции был отмечен у всех пациенток; ощущение тепла, чувство тяжести и боль в проекции опухоли – у 14 (60,8%) больных. В одном случае (4,4%) выявлено развитие ожога кожи I степени.

Модифицированная радикальная мастэктомия была выполнена всем больным через 7–14 сут. По данным морфологического исследования, во всех удаленных препаратах после HIFU-абляции выявлен коагуляционный некроз опухоли со средним захватом 1,8 см визуальное неизмененной ткани (диапазон 1,5–2,2 см) с признаками лечебного патоморфоза опухоли IV степени.

Иммуногистохимическое исследование проводили с целью определения молекулярных индикаторов пролиферации и метастазирования опухолевых клеток. Индексы маркировки ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) в нормальной ткани молочной железы, «нативном» раке и HIFU-обработанной опухоли составили 6%, 44% и 0% соответственно. Положительные по молекулам клеточной адгезии CD44v6 клетки присутствовали в 4,5% образцов нормальной ткани молочной железы, 56% – в контрольной группе и не были обнаружены в препаратах группы HIFU-терапии. Матриксная металлопротеиназа-9 (ММП-9) в нормальных клетках молочной железы и препаратах после ультразвуковой абляции не выявлялась, тогда как ММП-9-положительные клетки в неизмененных удаленных опухолевых узлах составили 60% [13].

В 2017 г. J.E.Renske van den Bijgaart и соавт. провели систематический обзор результатов исследований, демонстрирующих влияние HIFU-терапии на местные и общие иммунные реакции организма. Авторы указывают, что ультразвуковая термическая абляция посредством разрушения опухоли (некроз и апоптоз злокачественных клеток) способствует созданию в данной области антигенного депо, содержащего все типы опухолевых белков, которые могут быть захвачены тканерезидентными дендритными клетками либо пассивно поступать в кровотоки и задерживаться фагоцитируемыми клетками лимфатических узлов. В результате чего происходит высвобождение иммунокомпетентными клетками хемоаттрактантов, активирующих дендритные клетки, макрофаги, CD3⁺, CD4⁺ и CD8⁺ лимфоциты в периферической зоне деструкции молочной железы. Также отмечается повышение активности цитотоксических Т-лимфоцитов и значительное увеличение секреции интерферона- γ и фактора некроза опухоли- α , которые вызывают повышение активности натуральных киллеров, CD3⁺ и CD4⁺ лимфоцитов в периферической крови, способствуют увеличению концентрации цитокинов Th2-типа, интерлейкинов-6 и -10 в сыворотке крови после HIFU-обработки, а также снижению числа иммуносупрессивных цитокинов, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста, трансформирующие факторы роста- β 1 и - β 2 [14].

В 2016 г. L.G.Merckel и соавт. продемонстрировали результаты проведения фокусированной ультразвуковой абляции у 10 больных инвазивным ранним раком молочной железы размерами 1,0–5,0 см. По данным МРТ расположение опухоли соответствовало досягаемости датчиков HIFU в положении пациента лежа, расстояние от кожи и грудных мышц до новообразования составляло более

1,0 см. На первом этапе лечения абляция была выполнена всем пациентам под внутривенной седацией на аппарате Sonalleve MR HIFU system, интегрированном в МРТ-сканер 1,5 Тесла. Применяемая акустическая мощность варьировала от 50 до 100 Вт. Воздействие прерывали при достижении температуры более 80°C по данным магнитно-резонансной термометрии. Средняя общая продолжительность процедуры HIFU составила 145 мин, среднее фактическое время инсонации – 1,7 мин. После выполнения абляции ожогов кожи не отмечено. У одной пациентки на коже обнаружены 3 белесых очаговых образования размерами 0,5–1,5 см, при гистологическом исследовании которых патологии выявлено не было. Две (20%) пациентки предъявляли жалобы на наличие тошноты и эпизоды рвоты, 8 (80%) больных – на наличие умеренной боли в зоне воздействия. Через 10 дней всем пациентам было выполнено резекционное оперативное вмешательство с биопсией сторожевого лимфатического узла.

У 6 (60%) больных по данным планового морфологического исследования наблюдался полный некроз опухоли после абляции, при этом выявлена корреляция между уровнем приложенной во время воздействия акустической энергии и размером некроза опухоли при гистологическом исследовании ($p = 0,002$) [15].

По данным доступной мировой литературы, морфологическая картина полного локального коагуляционного термического некроза в удаленных препаратах молочных желез отмечается в 59–100% случаев после проведения абляции на аппаратах под ультразвуковым наведением и в 17–96,9% – под магнитно-резонансным контролем [16]. Ряд авторов отмечают факт повышения вероятности достижения полного некроза опухоли при захвате в зону воздействия визуально здоровой ткани молочной железы на расстоянии не менее 10 мм, а также при абляции опухолей максимальным размером до 5 см [17, 18].

F.Wu и соавт. продемонстрировали показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы I–IV стадии после проведения консервативного комплексного лечения с проведением HIFU-терапии на аппарате JC Focused Ultrasound Therapeutic System в качестве локального метода воздействия, составившие 95% и 89% соответственно. Медиана наблюдения за больными составила 54,8 мес, за которые в 9,1% (2/22) случаев отмечено развитие местного рецидива [19].

По данным H.Furusawa после проведения ультразвуковой абляции на аппарате ExAblate 2000 рецидив рака молочной железы диагностировали в 4,8% (1/21) случаев за средний период наблюдения, равный 14 мес [20].

Для оценки полноты абляции в случае проведения консервативного лечения злокачественных новообразований молочной железы в настоящее время ряд авторов рекомендуют использование МРТ с внутривенным контрастированием и выполнение тонкоигольной биопсии опухоли с морфологическим исследованием [21].

D.Gianfelice и соавт. продемонстрировали возможность безопасного проведения повторных процедур ультразвуковой абляции на аппарате ExAblate 2000 у 24 больных раком молочной железы, отказавшихся от хирургического лечения или признанных неоперабельными ввиду выраженной сопутствующей соматической патологии, а также информативность выполнения МРТ с контрастированием для оценки местного статуса после данного вида лечения. Фокусированная ультразвуковая абляция была выполнена на фоне проведения гормональной терапии тамоксифеном. Контрольную МРТ молочных желез с внутривенным контрастированием выполняли через 10 дней, 1, 3 и 6 мес после абляции, чрескожную биопсию опухолевого очага – через 6 мес. В случае получения по данным гистологического исследования биоптата остаточной опухолевой ткани проводили второй сеанс ультразвуковой абляции под МР-навигацией.

Двадцать три из 24 пациенток полностью завершили протокол исследования. Ожог кожи II степени был отмечен у 1 (4,2%) больной. У 19 (79%) больных после одного или двух сеансов лечения, по данным морфологического исследования, определялись отрицательные результаты биопсии, из них по данным МРТ в 18 случаях (94,7%) наблюдалось отсутствие накопления контраста в области опухоли, что свидетельствовало об ее деструкции [22].

Все исследователи отмечают высокий технический успех процедур ультразвуковой абляции, удовлетворительную переносимость лечения больными, прекрасный косметический результат, безопасность метода. В качестве наиболее часто встречаемых осложнений, связанных с проведением HIFU-абляции злокачественных новообразований молочной железы, описывают развитие боли в зоне лечения (40,1–80%), отека мягких тканей молочной железы на стороне поражения (16,8–100%), ожогов кожи I–III степени (4–17%), лихорадки более 38°C (12%), приступов тошноты и рвоты (20%), связанных с проведением наркоза или внутривенной седации [23–26].

Многие исследователи отмечают, что проведение любых абляционных методик, включая HIFU-терапию, не показано больным мультицентричным раком молочной железы, а также в случае расположения опухоли на расстоянии менее 1 см от кожи и/или передней грудной стенки [8].

В качестве недостатков методов термической локальной деструкции злокачественных новообразований молочной железы отмечают отсутствие возможности выполнения полноценного патоморфологического и иммуногистохимического исследования опухоли после процедуры, определения точных размеров образования и степени патоморфоза опухоли, необходимость строгого динамического наблюдения с целью своевременного выявления рецидива и прогрессирования заболевания, психоэмоциональные переживания пациенток, связанные с сохранением некротизированных опухолевых масс в молочной железе, сомнительный косметический эффект в случае развития осложнений [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Безусловно, золотым стандартом достижения локального контроля над заболеванием у больных злокачественными новообразованиями молочной железы является оперативное вмешательство, однако в последние десятилетия активно исследуются консервативные методы местного воздействия, к которым относятся мини-инвазивные и неинвазивные методики термической абляции. Данные методы отличаются высокой эффективностью и безопасностью, простотой выполнения, прекрасными косметическими результатами и коротким сроком реабилитации больных.

Особого внимания исследователей заслуживает высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия в связи с неинвазивным характером ее проведения. По данным проанализированной мировой литературы, метод демонстрирует высокий процент достижения локальной деструкции при воздействии на доброкачественные опухоли и ранние формы злокачественных новообразований молочной железы при низком числе осложнений и местных реакций.

Продемонстрированные различными исследованиями эффективность и безопасность высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии в качестве метода локального контроля у больных доброкачественными и злокачественными новообразованиями молочной железы позволяют предполагать аналогичные возможности данного вида термической абляции в составе комплексного лечения у больных первично операбельным или местно-распространенным раком молочной железы в случае невозможности выполнения им оперативного вмешательства ввиду наличия выраженной сопутствующей патологии, а также их отказа от хирургического пособия.

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ “НМИЦР” Минздрава России. 2016. 236 с. Доступно по: <http://www.oncology.ru/service/statistics/condition/2015.pdf>
2. Бит-Сава Е.М., Егоренков В.В., Дамениа А.О., Мельникова О.А., Ахмедов Р.М., Моногарова М.А., и др. Новые подходы в хирургии рака молочной железы. Практическая онкология. 2017;18(3):232-245.
3. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, Sardanelli F. Technical success, technique efficacy and complications of minimally invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2017 Aug;27(8):3199-3210. DOI: 10.1007/s00330-016-4668-9.
4. Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review. *Eur J Surg Oncol.* 2010 Dec;36(12):1149-55. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.012
5. Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperthermia.* 2015 May;31(3):302-9. DOI: 10.3109/02656736.2014.969789.
6. Peek MCL, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours. *Ecanermedicallscience.* 2018 Jan 10;12:794. DOI: 10.3332/ecancer.2018.794. eCollection 2018.
7. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology.* 2001;219(1):176-185. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176
8. 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 Mar;12(2):191-9. DOI: 10.1586/17434440.2015.986096
9. Kovatcheva R, Guglielmina JN, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma – a multicenter experience. *J Ther Ultrasound.* 2015 Jan 22;3(1):1. DOI: 10.1186/s40349-014-0022-3.
10. Peek MC, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Pinder SE, Douek M. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenomata: results of the HIFU-F trial. *Int J Hyperthermia.* 2016;32(8):881-8. DOI: 10.1080/02656736.2016.1212278
11. Kovatcheva R, Zaletel K, Vlahov J, Stoinov J. Long-term efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma. *J Ther Ultrasound.* 2017 Mar 16;5:1. DOI: 10.1186/s40349-017-0083-1.
12. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol.* 2016 May 26;14(1):153. doi: 10.1186/s12957-016-0908-3.
13. Wu F, Wang Z-B, Cao Y-De, Chen W-Z, Bai J, Zou J-Z, 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 Dec 15;89(12):2227-33.
14. van den Bijgaart RJ, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, 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 Feb;66(2):247-258. DOI: 10.1007/s00262-016-1891-9
15. Merckel LG, Knüttel 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 Nov;26(11):4037-4046. DOI: 10.1007/s00330-016-4222-9
16. 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 Aug;32(8):441-52. DOI: 10.5732/cjc.012.10104
17. 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 Jul;18(7):1431-41. DOI: 10.1007/s00330-008-0906-0
18. 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 Nov;82(2):93-101. DOI: 10.1023/B:BREA.0000003956.11376.5b
19. 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 Jul;92(1):51-60. DOI: 10.1007/s10549-004-5778-7
20. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer.* 2007;14(1):55-8. DOI: 10.2325/jbcs.14.55
21. Kim SH, Jung SE, Kim HL, Hahn ST, Park GS, Park WC. The potential role of dynamic MRI in assessing the effectiveness of high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer. *Int J Hyperthermia.* 2010;26(6):594-603. DOI: 10.3109/02656736.2010.481275
22. Gianfelice D, Khiat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2003 Oct;14(10):1275-82.
23. 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 Jul;102(8):873-82; discussion 882. DOI: 10.1002/bjs.9793.
24. Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, Chou MC, Yeh GP. Clinical Application of High-intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy. *J Cancer.* 2016 Jan 3;7(3):225-31. DOI: 10.7150/jca.13906
25. 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 Sep;195(3):W245-52. DOI: 10.2214/AJR.09.3321
26. Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS One.* 2011;6(12):e26110. DOI: 10.1371/journal.pone.0026110.
27. Peek MCL, Douek M. Ablative techniques for the treatment of benign and malignant breast tumours. *J Ther Ultrasound.* 2017 Jul 3;5:18. DOI: 10.1186/s40349-017-0097-8

References

1. The state of cancer care to the population of Russia in 2016. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2016. p. 236. Available at: <http://www.oncolgy.ru/service/statistics/condition/2015.pdf> (In Russian).
2. Bit-Sava EM, Egorenkov VV, Damenia AO, Melnikova OA, Akhmedov RM, Monogarova MA, Anchabadze MG, Moiseenko VM. New approaches in breast cancer surgery. *Practical Oncology*. 2017;18(3):232-245 (In Russian).
3. Mauri G, Sconfienza LM, Pescatori LC, Fedeli MP, Ali M, Di Leo G, Sardanelli F. Technical success, technique efficacy and complications of minimally invasive imaging-guided percutaneous ablation procedures of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3199-3210. DOI: 10.1007/s00330-016-4668-9.
4. Zhao Z, Wu F. Minimally-invasive thermal ablation of early-stage breast cancer: a systemic review. *Eur J Surg Oncol*. 2010 Dec;36(12):1149-55. DOI: 10.1016/j.ejso.2010.09.012
5. Maloney E, Hwang JH. Emerging HIFU applications in cancer therapy. *Int J Hyperthermia*. 2015 May;31(3):302-9. DOI: 10.3109/02656736.2014.969789.
6. Peek MCL, Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours. *Ecancermedicalscience*. 2018 Jan 10;12:794. DOI: 10.3332/ecancer.2018.794. eCollection 2018.
7. Hynynen K, Pomeroy O, Smith DN, Huber PE, McDannold NJ, Kettenbach J, et al. MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study. *Radiology*. 2001;219(1):176–185. DOI: 10.1148/radiology.219.1.r01ap02176
8. 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 Mar;12(2):191-9. DOI: 10.1586/17434440.2015.986096
9. Kovatcheva R, Guglielmina JN, Abehsera M, Boulanger L, Laurent N, Poncelet E. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma – a multicenter experience. *J Ther Ultrasound*. 2015 Jan 22;3(1):1. DOI: 10.1186/s40349-014-0022-3.
10. Peek MC, Ahmed M, Scudder J, Baker R, Pinder SE, Douek M. High intensity focused ultrasound in the treatment of breast fibroadenoma: results of the HIFU-F trial. *Int J Hyperthermia*. 2016;32(8):881-8. DOI: 10.1080/02656736.2016.1212278
11. Kovatcheva R, Zalete K, Vlahov J, Stoinov J. Long-term efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment of breast fibroadenoma. *J Ther Ultrasound*. 2017 Mar 16;5:1. DOI: 10.1186/s40349-017-0083-1.
12. Guan L, Xu G. Damage effect of high-intensity focused ultrasound on breast cancer tissues and their vascularities. *World J Surg Oncol*. 2016 May 26;14(1):153. doi: 10.1186/s12957-016-0908-3.
13. Wu F, Wang Z-B, Cao Y-De, Chen W-Z, Bai J, Zou J-Z, 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 Dec 15;89(12):2227-33.
14. van den Bijgaart RJ, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, 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 Feb;66(2):247-258. DOI: 10.1007/s00262-016-1891-9
15. Merckel LG, Knüttel 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 Nov;26(11):4037-4046. DOI: 10.1007/s00330-016-4222-9
16. 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 Aug;32(8):441-52. DOI: 10.5732/cjc.012.10104
17. 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 Jul;18(7):1431-41. DOI: 10.1007/s00330-008-0906-0
18. Gianfelice D, Khat 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 Nov;82(2):93-101. DOI: 10.1023/B:BREA.0000003956.11376.5b
19. 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 Jul;92(1):51-60. DOI: 10.1007/s10549-004-5778-7
20. Furusawa H, Namba K, Nakahara H, Tanaka C, Yasuda Y, Hirabara E, et al. The evolving non-surgical ablation of breast cancer: MR guided focused ultrasound (MRgFUS). *Breast Cancer*. 2007;14(1):55-8. DOI: 10.2325/jbcs.14.55
21. Kim SH, Jung SE, Kim HL, Hahn ST, Park GS, Park WC. The potential role of dynamic MRI in assessing the effectiveness of high-intensity focused ultrasound ablation of breast cancer. *Int J Hyperthermia*. 2010;26(6):594-603. DOI: 10.3109/02656736.2010.481275
22. Gianfelice D, Khat A, Boulanger Y, Amara M, Belblidia A. Feasibility of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery as an adjunct to tamoxifen therapy in high-risk surgical patients with breast carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2003 Oct;14(10):1275-82.
23. 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 Jul;102(8):873-82; discussion 882. DOI: 10.1002/bjs.9793.
24. Hsiao YH, Kuo SJ, Tsai HD, Chou MC, Yeh GP. Clinical Application of High-intensity Focused Ultrasound in Cancer Therapy. *J Cancer*. 2016 Jan 3;7(3):225-31. DOI: 10.7150/jca.13906
25. 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 Sep;195(3):W245-52. DOI: 10.2214/AJR.09.3321
26. Yu T, Luo J. Adverse events of extracorporeal ultrasound-guided high intensity focused ultrasound therapy. *PLoS One*. 2011;6(12):e26110. DOI: 10.1371/journal.pone.0026110.
27. Peek MCL, Douek M. Ablative techniques for the treatment of benign and malignant breast tumours. *J Ther Ultrasound*. 2017 Jul 3;5:18. DOI: 10.1186/s40349-017-0097-8

Информация об авторе:

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Information about author:

Lyudmila I. Moskvicheva, oncologist of the ultrasound department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation