

Абоян И.А., Бадьян К.И., Пакус С.М., Галстян А.М., Павлов Д.С.

Место HIFU в лечении рака предстательной железы: современное состояние проблемы (обзор литературы)

МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», г. Ростов-на-Дону

Aboyan I.A., Badyan K.I., Pacus S.M., Galstyan A.M., Pavlov D.S.

The role of HIFU treatment of prostate cancer: current state of the problem (literature review)

Резюме

Рак предстательной железы (РПЖ) занимает одно из ведущих мест в структуре онкоурологической патологии. Несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению данного вопроса, остается множество нерешенных задач, требующих дальнейшего научного поиска и методических, в том числе фундаментальных, исследований. В статье представлен анализ литературы, посвященный одному из методов лечения РПЖ - высокоинтенсивной сфокусированной ультразвуковой (УЗ) абляции (HIFU), являющейся современным способом неинвазивного лечения, использующимся с целью как радикальной, так и паллиативной помощи пациентам, страдающим местно-распространенными или генерализованными формами РПЖ. В статье рассмотрены основные механизмы воздействия сфокусированного ультразвука на ткани, а также ведущие морфологические изменения в них. Проведена оценка преимуществ метода HIFU, отражены результаты проспективных исследований, освещены некоторые проблемы, связанные с данной методикой лечения РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция (HIFU)

Summary

Prostate cancer takes one of the leading places in the structure oncurological pathology. Despite the large amount of research devoted to the study of this question, many unsolved problems, which require further scientific research and teaching, including fundamental research, still exist. The article presents an analysis of the literature dedicated to one of the treatments for prostate cancer - high intensive focused ultrasound (HIFU), which is the modern way of non-invasive treatment, is used to both radical and palliative care to patients suffering from locally advanced or generalized forms of prostate cancer. The article describes the basic mechanisms of action of focused ultrasound on the tissue, as well as leading the morphological changes in them. The estimation of the benefits of HIFU technique reflects the results of prospective studies, highlights some of the problems associated with this method of treatment of prostate cancer.

Keywords: Prostate cancer, high intensive focused ultrasound (HIFU)

Введение

РПЖ является наиболее частой патологией среди опухолей мочеполовой системы и занимает второе ранговое место в структуре мужской онкологической заболеваемости [1]. Ежегодно в мире диагностируется более 550 тысяч новых случаев болезни [2]. В Российской Федерации за последние 10 лет численность больных с впервые установленным диагнозом РПЖ на 100 000 населения возросла на 300 % [3]. По данным А.Д. Каприна и соавторов, «грубый» показатель заболеваемости РПЖ в России в 2014 г. определялся на уровне 54,9 на 100 тыс. мужского населения, при этом за 10 лет прирост достиг 143,9% [4]. Однако, истинную распространенность данной онкопатологии в нашей стране оценить трудно, что позволяет сде-

лать вывод о более высокой частоте встречаемости РПЖ в России за счет недодиагностированного локализованного рака и существенных недостатках в организации медицинской помощи пациентам. [5]

Одной из наиболее актуальных проблем современной онкоурологии является изучение вопросов лечения РПЖ. Пик заболеваемости приходится на 6-7 десятилетия жизни. У многих мужчин в этом возрасте имеются сопутствующие заболевания, что не позволяет провести радикальное хирургическое вмешательство. С другой стороны, в связи с общемировым трендом на тотальный скрининг мужского населения старше 45 лет с целью ранней диагностики рака простаты, в том числе, повсеместным внедрением определения уровня сывороточного

го ПСА, широкой оснащенностью лечебных учреждений аппаратурой для трансректального ультразвукового исследования, а также нацеленностью урологов в отношении данной патологии, в последнее десятилетие отмечается значительное повышение процента выявления пациентов с локализованными формами РПЖ. Именно это и послужило отправной точкой для внедрения в клиническую практику малоинвазивных методов хирургического лечения РПЖ, одним из которых является высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая (УЗ) абляция (HIFU).

HIFU (High Intensive Focused Ultrasound, FUS-абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция) является современным методом неинвазивного лечения, используемым с целью, как радикального лечения, так и паллиативной помощи пациентам, страдающим местно-распространенными или генерализованными формами РПЖ [6]. Данный метод является, прежде всего, одним из вариантов лечения больных с РПЖ, не являющимися кандидатами на оперативное вмешательство, или отказывающимися от ее проведения [7].

История HIFU берет свое начало в 1926-1927 гг., когда WoodandLoomis [11] в TuxedoPark, NewJersey впервые наблюдали воздействие ультразвуковых волн на одноклеточные микроорганизмы, ткани, мелких рыб и животных. В 1942 г. Lynn J. G., Zwemer R. L., Chick A. J., Miller A. G. опубликовали данные исследования, свидетельствующие о возможности локального нагрева тканей при фокусировке ультразвуковых волн в точке пространства [12]. Однако, работами, заложившими теоретические основы внедрения и применения метода HIFU, явились фундаментальные разработки коллектива инженеров института г. Иллинойс (США), проведенные в 1957 году. Данные исследования, показали основные эффекты высокоинтенсивного фокусированного ультразвука на ткани. В качестве метода лечения онкологических заболеваний HIFU был впервые предложен А. К. Wigov, но, к сожалению, в связи с отсутствием визуального контроля, доказанная на тот момент эффективность сфокусированного ультразвука в разрушении опухолевых тканей не находила клинического применения [13]. Большим шагом в модификации данного способа лечения явилась разработка в 1970-х гг. Л. Д. Розенбергом и М. Г. Сиротюком специальных приемников, позволяющих неинвазивно измерять акустическое поле, усиление кавитации, а также контролировать изменение температуры в тканях, что привело к пониманию основ действия ультразвука на ткани [14]. С другой стороны, появление и развитие методов визуального контроля (УЗИ и МРТ), позволило в онлайн-режиме оценивать эффективность проводимой процедуры, контролировать зону воздействия сфокусированного ультразвука. В последующем, основные исследования ученых были направлены на более глубокое изучение основ распространения ультразвуковой волны в тканях и биологических эффектов воздействия высокоинтенсивного фокусированного ультразвука на биологические системы [15]. Благодаря накопленному значительному опыту при-

менения HIFU в медицинской практике, были доказаны эффективность и хорошая переносимость процедуры ультразвуковой абляции, установлены возможные нежелательные эффекты, возникающие после выполнения операции, а также изучены морфологические изменения в тканях [16].

За последние 17 лет метод ультразвуковой абляции прошел уникальный путь от первой операции, выполненной в 1999 году профессором Токийского университета ТореякиУшида, до одного из основных способов лечения локализованного РПЖ. В 2015 году управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) совместно с Американской ассоциацией урологов данный вид операции был включен в список методов лечения локализованного РПЖ.

Для понимания основных преимуществ и недостатков HIFU, прежде всего, стоит рассмотреть механизмы воздействия сфокусированной УЗ-волны на ткани. HIFU основан на распространении механических волн с частотой выше 20 000 Герц рассеянными пучками с фокусировкой в заданной зоне [6]. Высокая интенсивность сфокусированного ультразвука включает в себя несколько пучков УЗ-волны, сгенерированного пьезоэлектрическими или пьезокерамическими излучателями, направленными в трехмерном фокусе обычно от 1 до 5 мм в диаметре и от 10 до 50 мм в длину. Рассеянные ультразвуковые волны, подобно диагностическому ультразвуку, не оказывают какого-либо влияния на проходимые среды, однако при фокусировке ультразвуковых волн в ткани начинает происходить каскад взаимосвязанных процессов, вызывающих локальный некроз [7]. Разрушение тканей происходит благодаря синергетическим эффектам от термических и механических воздействий волны, которые дополняются прямым повреждением питающих опухоль сосудов и иммунной реакцией организма - как местной, так и общей в ответ на травму [20]. С одной стороны, ультразвук вызывает генерацию тепла за счет поглощения акустической энергии, что позволяет достигать и поддерживать в изолированной части подвергаемой воздействию участка ткани температуры более 60 градусов в течение не менее 1 секунды. Данный феномен приводит к развитию цитотоксического эффекта и, в последующем, коагуляционного некроза и немедленной гибели клеток [21]. Технология термического эффекта заключается в доставке энергии, необходимой для повышения температуры тканей до цитотоксического уровня с такой быстротой, чтобы не оказать влияние на окружающие клетки, снижая вероятность опосредованного воздействия. При этом, фокусировка, а также узкий спектр воздействия (например, 1 мм в диаметре и 9 мм в длину), который находится под прицелом ультразвукового луча, являются важнейшими компонентами операции, так как обеспечивают минимальное термическое повреждение тканей, расположенных между датчиком и точкой фокусировки. Механическое воздействие на ткани, реализуется посредством акустического импульса только при использовании наиболее высоких интенсивностей. При HIFU наблюдаются несколько явлений, таких как кавитация, акустический микропоток

и радиальные силы. Кавитация определяется как создание или движение газовой полости в акустическом поле за счет чередования сжатия и расширения молекулярных структур, что приводит к образованию микропузырьков ввиду перехода растворенного газа в газообразное состояние [22]. Образующиеся пузырьки при достижении ультразвуковой волны резонансной частоты «хлопываются», вызывая так называемый «УЗИ-взрыв» и появление ударных волн с очень высоким давлением (20-30 000 бар) и высокой температурой (2000-5000 К) в микросреде [25].

Акустический микропоток - это феномен, порождаемый стабильной кавитацией и производящий значительное усиление сдвига, что вызывает преходящее повреждение клеточных мембран. В будущем акустический микропоток может играть роль в доставке молекул для контрастного усиления УЗ-сигнала через поврежденные мембраны. Радиальная сила развивается, когда волна либо поглощается, либо отражается. Если отражающей или поглощающей средой являются ткани или другая твердая материя, то сила воздействует на среду, производя так называемое радиальное давление. Если среда является жидкостью, то она перемещается под давлением, в результате образуя поток.

Интересным представляется изучение морфологических изменений в тканях предстательной железы при HIFU. По данным Vietmann K., Montironi R., Lopez-Beltran A., в 72% случаев после проведения УЗ-абляции наблюдался некроз тканей, часто сопровождаемый острым, хроническим или гранулематозным воспалением [26]. Легкий или умеренно выраженный фиброз присутствовал во всех биоптатах. В области доброкачественной гиперплазии простаты гистологические исследования выявили разнородное повреждение клеток и клеточный ответ, в том числе цитологическую атипию и базально-клеточную гиперплазию. При детекции рецидива аденокарциномы - в большинстве случаев (9/11, 88%) ткань вообще не имела видимых эффектов абляции, или наблюдались признаки ядерного пикноза. В исследованиях Ryan P., Finelli A., Lawrentschuk N. произведен анализ биопсийного материала 45 мужчин (возрастная группа 41-85) после ультразвуковой абляции [27]. Пост-HIFU биопсии выполнены у 30 пациентов (67%), при среднем периоде наблюдения 14,1 месяца (95% ДИ 11,7 до 16,5). Стромальный фиброз был самым распространенным результатом в неопухоловой ткани биопсии (17/30, 57%), признаки коагуляционного некроза выявлены в меньшем числе случаев (4/30, 13%) и в течение более короткого периода наблюдения, чем в случаях, когда был обнаружен фиброз (8,5 (0.2-16.8) против 15,3 (11.5-19.1) месяцев) [27]. Важно подчеркнуть, что термический эффект от ультразвуковой абляции не мешает патологу в обнаружении рецидива и определении степени атипии опухолевой ткани согласно индексу Глисона, а также позволяет использовать иммуногистохимические маркеры.

В данном контексте, неопределима роль рацемазы и других иммуногистохимических маркеров в обнаружении аденокарциномы в простатической ткани после ра-

нее выполненной ультразвуковой абляции. [26]. В своей работе Dalfior D., Delahunt B., Brunelli M. выявили два случая очагов опухоли на серии срезов. Признаки выраженности AMACR обнаружены в восьми из девяти оцениваемых случаев (4/5 биопсий и 4/4 образцов ТУР). Цитокератин 8-18 и PSAP были положительными во всех случаях, в то время как PSA был положительным в пяти из девяти случаев. Цитокератин 34betaE12, цитокератин 5, и p63 отмечены на базальном слое в нормальных простатических железах, но были отрицательными в опухолевых железах. В четырех случаях были обнаружены опухолевые клетки с положительным окрашиванием на CD56 и хромогрином [28].

Стоит отметить, что, как правило, при выполнении ультразвуковой абляции (HIFU) используется отступ 6 мм в зоне апекса простаты, чтобы сохранить мочевого сфинктер и потенцию. Ретроспективный анализ когорты из 99 пациентов, перенесших биопсию предстательной железы через 3-6 месяцев после HIFU абляции при локальном РПДЖ (при выполнении отступа в апикальной части) показывает, что после HIFU гистологический рецидив встречается чаще в области апекса [29].

В настоящее время аппараты для HIFU-терапии конструируют из расчета глубины локализации зоны воздействия по отношению к коже и полым органам. В качестве визуализации при выполнении оперативного вмешательства используется как ультразвук, так и магнитно-резонансная томография, позволяющие в равной степени эффективно осуществлять наведение на выбранный очаг воздействия и производить мониторинг состояния ткани в момент абляции. Ультразвук является наиболее распространенным способом измерения и контроля состояния зоны абляции, при этом терапевтические и диагностические трансдюсеры могут быть интегрированы в один блок (УЗИ-зонд). Данный зонд, вводимый в прямую кишку позволяет в режиме реального времени проводить оценку проникновения сфокусированного ультразвука в очаг, и контролировать состояние периферических тканей (Ablatherm (EdapTechnomed, Франция) и Sonablate (Sonacare, США)). Метод УЗИ имеет преимущества в стоимости, доступности, безопасности для пациента, а также меньшим временным затратам на лечение [30]. MPT-HIFU система использует либо трансректальный (ExAblate или; InSightec), либо трансуретральный (PhilipsHealthcare) подход. MPT дает лучшую визуальную картину, возможность температурного контроля, однако значительно дороже и обладает меньшим пространственным разрешением [31].

Необходимо отметить преимущества метода HIFU [32]. Это, прежде всего, высокие показатели безрецидивной выживаемости, минимальная инвазивность метода, низкий процент интра- и послеоперационных осложнений, отсутствие радиационного воздействия, минимальный эффект на окружающие ткани за счет узкого фокуса, а также возможность интраоперационной оценки и коррекции этапов лечения [33]. Кроме того, стоит отметить допустимость проведения процедуры у пациентов с тяжелой соматической патологией, небольшую кривую

обучения хирурга, возможность выполнения повторно-го хирургического лечения, ранние сроки активизации больного, а, следовательно, сокращение времени пребывания пациента в стационаре, низкая себестоимость операции (фактическое отсутствие расходного материала). PoHuiChiang и соавторы провели крупное ретроспективное исследование по сравнению основных методов лечения РПЖ - РПЭ, высокодозной брахитерапии, криодеструкции и высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU), выполненных в одной клинике. При примерно равных группах пациентов (97, 161, 114 и 120 соответственно), среднем периоде наблюдения более 3-х лет, пациенты после проведенной брахитерапии имели наивысший показатель биохимического рецидива (54,7%), особенно в группах среднего и высокого риска по Д'Амико, а также наименьший показатель отсутствия адьювантного лечения (46,7%) и метастазов (90,7%). Проводя анализ осложнений, было отмечена высокая частота стриктур уретры (29,9%) и недержания мочи (11,3%) в группе РПЭ. В тоже время, пациенты после HIFU отметили высокий процент эректильной функции (65,5%) через 1 год, низкий показатель баллов IPSS и QoL [39].

В 2015 Mark Emberton и соавторы опубликовали данные многоцентрового исследования онкологических и функциональных результатов после HIFU. Общая группа пациентов составила 754 пациента со средним сроком наблюдения 46 месяцев (23 – 61 мес.), в том числе 185 больных после повторной абляции. Отсутствие биохимического рецидива было отмечено у 70% пациентов, в одном случае (0,13%) наблюдался ректо-уретральный свищ, недержание мочи легкой и средней степени отмечалось у 12% в первые 6 месяцев, наличие эректильной функции у 39% пациентов [40]. Blanaetal [41] опубликовали результаты исследования, включавшего 146 пациентов с локализованным РПЖ. Исходная концентрация ПСА в группе была < 15 нг/мл; сумма баллов по шкале Глисона < 7. Средний срок наблюдения составил 22,5 (4-62) месяца. Несмотря на то, что удовлетворительная выживаемость достигнута в группах низкого и умеренного риска, авторы полагают, что комбинированное лечение с включением HIFU должно рассматриваться также в группе высокого риска. Авторы не зарегистрировали тяжело-го стрессового недержания мочи ни в водном наблюдении. У 12% пациентов симптомы инфравезикальной обструкции, появившиеся во время наблюдения, явились показанием к трансуретральной (ТУР) резекции ПДЖ. Сексуальная функция была сохранена у 47,3% больных. Crouzet S. на основании результатов исследования 1002 пациентов с РПЖ после ультразвуковой абляции свидетельствует о невысоком проценте осложнений, сопоставимом с другими методами лечения РПЖ [42].

В 2013 был представлен 14-летний опыт лечения локального РПЖ с использованием HIFU в группе из 538 пациентов, средний период наблюдения 8,1 года (2,1-14). Общая биохимическая выживаемость через 5 лет составила 81%, через 10 лет - 61%, раково-специфическая смертность выявлена у 18 пациентов (3,3%) [43].

В нашей стране в 2015 были представлены 7-летние результаты лечения 976 пациентов локализованным РПЖ методом HIFU. Безрецидивная выживаемость по Каплану-Мейеру у всей группы больных составила 79,2%, в группах с низким и со средним риском – 93,9% и 91,8%, соответственно. Стриктура простатического отдела уретры выявлена у 156 (16%) пациентов. Стрессовое недержание мочи I-II степени у 317 (32,5%) пациентов с регрессом в течение 3-6 месяцев [44].

Следует отметить работу Т. Uchida, в которой принята попытка модификации выполнения HIFU с целью снижения осложнений, путем сохранения уретры в группе пациентов с отсутствием аденокарциномы в апликальной зоне простаты и уретры. По данным наблюдения, не выявлено различий в выживаемости без биохимической прогрессии (86.7% vs 89.2%; P = 0.7), негативных результатов при контрольной биопсии (91% vs 92%; P = 0.8). Отмечено значительное улучшение функциональных результатов и общего качества жизни в раннем и позднем послеоперационном периодах [45].

Несмотря на успехи, достигнутые специалистами, сохраняется широкий круг проблем технического и медицинского характера при проведении процедуры [46]. Так, одним из наименее изученных клинических парадоксов являются высокие онкологические результаты в отдельных случаях при лечении пациентов с более высоким уровнем ПСА и показателем индекса Глисона, и низкие у пациентов с сопоставимым размером предстательной железы и более низкими значениями ПСА и индексом Глисона. Следует обратить внимание, что при изучении вопроса применения HIFU нами выявлено отсутствие стандартизации метода с целью методологически единого подхода к проведению процедуры в различных центрах. На сегодняшний день не решен вопрос о значениях, ПСА указывающих на радикальность выполнения метода и цифрах ПСА указывающих на развитие биохимического рецидива [46], как было указано выше. Не разработаны сроки проведения повторной процедуры HIFU при неэффективности первичного лечения.

Отдельно стоит подчеркнуть особую клиническую значимость вопроса, связанного с возникновением риска рецидива заболевания, послеоперационных осложнений, что, может быть, напрямую связано как с морфологическими особенностями РПЖ, так и анатомическими особенностями пациентов, морфологическими характеристиками опухоли простаты и техническими характеристиками аппаратов для проведения HIFU - терапии.

По мнению Попкова В. М., Фомкина Р. Н., Бломберга наибольшую «по силе» корреляционную связь с рецидивом РПЖ после HIFU имели следующие признаки: PSA, плотность PSA, сумма Глисона, лимфо-васкулярная инвазия, перинеуральная инвазия [48]. Согласно данным К. Limani и соавторов при проведении регрессионного анализа группы из 110 пациентов, наибольшее влияние на вероятность рецидива РПЖ оказывали показатель индекса Глисона более 7, проведение неoadьювантной гормональной терапии, а также пациенты группы высокого риска по критериям Д'Амико [49].

Заключение

Резюмируя выше изложенное, становится очевидным актуальность и перспективность, а с другой стороны многогранность проблемы лечения РПЖ методом HIFU. По мнению большинства ученых, необходимы дальнейшие комплексные научные исследования, направленные на решение поставленных вопросов [50]. ■

Абян И.А., Бадьян К.И., Пакус С.М., Галстян А.М., Павлов Д.С. МБУЗ Кляпино – диагностический центр «Здоровье», г. Ростов – на – Дону; Автор, ответственный за переписку – Бадьян Константин Игоревич – врач-уролог хирургического отделения №1 МБУЗ КДЦ «Здоровье», г. Ростов-на-Дону. Адрес для переписки 344022 г. Ростов-на-Дону, пер. Даламановская 70/3. Тел. 89188599816 e-mail: badyan.zdorovie@gmail.com.

Литература:

1. Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Матвеев В.Б., Нюшко К.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению рака предстательной железы. М., 2014.
2. Аляев Ю. Г., Глыбочко П. В., Пушкарь Д. Ю., редакторы. Урология. Российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2016. — 496 с.
3. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Сидоренков А.В., Прилепская Е.А., Ковылина М.В. Ранняя диагностика рака предстательной железы: методические рекомендации № 19. М., 2015.
4. Каприн А. Д., Костин А. А., Старинский В. В., Салсонов Ю. В., Грецова О. П. Рак предстательной железы: организационные проблемы раннего выявления при диспансеризации мужского населения России. *Research'nPracticalMedicineJournal*. – 2016. – №. Спецвыпуск.
5. Глыбочко П. В., Аляев Ю. Г., Амосов А. В. и соавторы. Гистосканнинг в ранней диагностике рака предстательной железы. *Медицинский Вестник Башкортостана*. – 2013. – Т. 8. – №. 2.
6. Сулейманов Э. А., Филоненко Е. В., Москвичева Л. И. и соавторы. Возможности HIFU-терапии на современном этапе. *Research'nPracticalMedicineJournal*. – 2016. – Т. 3. – №. 3.
7. Gelet A., Chapelon JY., Poissonnier L. et al. Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high intensity focused ultrasonography. *Urology*. 2004;63:625–29.
8. Chaussy C., Thueroff S. Complete remission in metastatic prostate cancer after combined local and systemic therapy. *Urology*. 2006;68:197–98.
9. Warmuth M., Johansson T., Mad P. Systematic review of efficacy and safety of high intensity focused ultrasound for the primary and salvage treatment of prostate cancer. *EurUrol* 2010; 58: 803-15.
10. Chaussy C., Tilki D., Thueroff S. Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: current role. *J Cancer Ther*. 2013;4:59–73.
11. Wood R. W., Loomis A. The physical and biological effects of high frequency soundwaves of great intensity. *Phil. Mag.* – 1927. – 4: C. 417.
12. Lynn J. G., Zwemer R. L., Chick A. J. et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology. *J. Gen. Physiol.* – 1942. – 26. –С. 179–93.
13. Burov A. K. High-intensity ultrasonic vibrations for action on animal and human malignant tumours. *Dokl. Akad. Nauk USSR*. – 1956. – 106. С. 239–41.
14. Розенберг Л. Д., редактор. Фокусирующие излучатели ультразвука. Физика и техника мощного ультразвука. Кн. 1. Источники мощного ультразвука. М.: Наука. – 1967. – С. 149–206.
15. Oosterhof GO., Cornel EB., Smits GA. et al. Influence of high intensity focused ultrasound on the development of metastases. *EurUrol*. 1997;32:91–95.
16. Foster RS., Bihle R., Sanghvi N., et al. Production of prostatic lesions in canines using transrectally administered high intensity focused ultrasound. *Eur Urol*. 1993;23:330–36.
17. Alkhorayef, M., Mahmoud, M. Z., Alzimami, K. S., Sulieman, A., &Fagiri, M. A. (2015). High-intensity focused ultrasound (HIFU) in localized prostate cancer treatment. *PolishJournalofRadiology*, 80, 131.
18. Kennedy JE, TerHaar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: Surgery of the future? *Br J Radiol* 2003; 76: 590-9.
19. Linke CA., Carstensen EL., Frizzell LA. et al. Localized tissue destruction by high intensity focused ultrasound. *Arch Surg*. 1973;107:887–91.
20. Zhou Y. F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. *World J. Clin. Oncol.* – 2011. – № 2 (1). – С. 8–27.
21. Chen L., terHaar G. R., Hill C. R. et al. Effect of blood perfusion on the ablation of liver parenchyma with high-intensity focused ultrasound. *Phys Med. Biol.* – 1993. – 38. С. 1661–73.
22. Barnett SB., terHaar GR, Ziskin MC, et al. Current status of research on biophysical effects of ultrasound. *UltrasoundMedBiol*. 1994;20:205–18.
23. Curiel L., Chavrier F., Gignoux B. et al. Experimental evaluation of lesion prediction modelling in the presence of cavitation bubbles: intended for high intensity focused ultrasound prostate treatment. *Med BiolEngComput*. 2004; 42:44–54.
24. Chen H., Li X., Wang S. High-speed observation of cavitation bubble clouds near a tissue boundary in high-intensity focused ultrasound fields. *Ultrasonics* 2009; 49: 289-92.
25. Карнов О. Э., Ветшев П. С., Животов В. А. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. – 2008. – 3 (2). – С. 77–

- 82.
26. Biermann K., Montironi R., Lopez-Beltran A., Zhang S., Cheng L. *Histopathological findings after treatment of prostate cancer using high-intensity focused ultrasound (HIFU)*. *Prostate*. – 2010. – Aug. 70 (11). С. – 1196–200.
 27. Ryan P., Finelli A., Lawrentscluk N. et al. *Prostatic needle biopsies following primary high intensity focused ultrasound (HIFU) therapy for prostatic adenocarcinoma: histopathological features in tumour and non-tumour tissue*. *J. Clin. Pathol.* – 2012. Aug. – 65(8). – С. 729–34.
 28. Dalfior D., Delahunt B., Brunelli M. et al. *Utility of racemase and other immunomarkers in the detection of adenocarcinoma in prostatic tissue damaged by high intensity focused ultrasound therapy*. *Pathology*. – 2010. – №. Jan. 42 (1): – С. 1–5.
 29. Boutier R., Girouin N., Cheikh A. B et al. *Location of residual cancer after transrectal high-intensity focused ultrasound ablation for clinically localized prostate cancer*. *BJU International*. – 2011. – № 11. – 1776–1781.
 30. Hynynen K., Pomeroy O., Smith D. N. et al. *MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: A feasibility*. *Radiology*. – 2001. – 219. – С. 176–85.
 31. Wu F., Wang Z. B., Wang Z. L., et al. *Changes in ultrasonic image of tissue damaged by high intensity ultrasound in vivo*. *J. Acoustic Soc. Am.* – 1998. – 103. – С. 2869.
 32. Chaussy CG. *Ultrasonidos de alta intensidad focalizados (HIFU) para el tratamiento local del cancer de prostata: papel actual*. *Archivos Españoles de Urología*. 2011;64:493–96.
 33. Rebillard X., Soulié M., Chartier-Kastler E., Davin JL., Mignard JP, Moreau JL. et al. *High-intensity focused ultrasound in prostate cancer; a systematic literature review of the French Association of Urology*. *BJU Int* 2008; 101: 1205–13.
 34. Pasticier G. *Radical prostatectomy versus high intensity-focused ultrasound for localized prostate cancer: A matched-pair comparison*. – 2015.
 35. 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 +10 ng/ml)* *Prog Urol*. 2003;13:60–72.
 36. Blana A., Murat FJ., Walter B. et al. *First analysis of the long term results with transrectal HIFU in patients with localised prostate cancer*. *EurUrol*. 2008;53:1194–201.
 37. Colombel M., Poissonnier L., Martin X., Gelet A. *Clinical results of the prostate HIFU project*. *EurUrol Suppl*. 2006; 5: 491–94.
 38. Lee HM., Hong JH., Choi HY. et al. *High intensity focused ultrasound therapy for clinically localized prostate cancer*. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006; 9: 439–43.
 39. Chiang P H., Liu Y. Y. *Comparisons of oncological and functional outcomes among radical retropubic prostatectomy, high dose rate brachytherapy, cryoablation and high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer* // *Springerplus*. – 2016. – № 5 (1). – С. 1905.
 40. Dickinson L., Arya M., Emberton M. *Medium-term Outcomes after Whole-gland High-intensity Focused Ultrasound for the Treatment of Non metastatic Prostate Cancer from a Multicentre Registry Cohort*. *Eur. Urol*. – 2016. – S0302-2838(16) 00244-X.
 41. Blana A, Walter B., Rogenhofer S., Wieland WF. *High-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: 5-year experience*. *Urology*. 2004 Feb;63(2):297-300
 42. Crouzet S., Chapelon JY, Rouvière O. et al. *Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients*. *European Urology*.- 2014 May; 65 (5)
 43. Ganzer R., Fritsche H. M., Brandtner A. et al. *Fourteen-year oncological and functional outcomes of high-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer* *BJU Int*. – 2013. – 112(3). – С. 322–9.
 44. Соловов В. А., Орлов А. Е., Воздвиженский М. О. *Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы у 976 пациентов: 7-летние результаты*. *Известия*. – 2015. – Т. 17. – №. 2-3. – С. 682-685.
 45. Uchida T., Shoji S., Nakano M. et al. *Urethra-sparing high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: Functional and oncological outcomes*. *Int. J. Urol*. – 2015. – 22(11). – С. 1043–9.
 46. Veereman, G., Jonckheer, P., Desomer, A. et al. *Systematic Review of the Efficacy and Safety of High-intensity Focused Ultrasound for Localised Prostate Cancer*. *European Urology Focus*, 1(2), 158-170.
 47. Ziglioli F., Maestroni U. *The Oncological Outcome of HIFU for the Treatment of Localized Prostate Cancer* // *Journal of Cancer Research Updates*. – 2014. – Т. 3. – №. 1. – С. 67-72.
 48. Попков В. М., Фолкин Р. Н., Блюмберг Б. И. *Возможности прогнозирования рецидива рака простаты после HIFU-абляции с помощью математического моделирования* // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2013. – Т. 9. – №. 2.
 49. Limani, K., Aoun, F., Holz, S., Paesmans, M., Peltier, A., Van Velthoven, R. *Single high intensity focused ultrasound session as a whole gland primary treatment for clinically localized prostate cancer: 10-year outcomes*. *Prostate cancer*, 2014.
 50. *British Uro-oncology Group, British Association of Urological Surgeons, Section of Oncology, British Prostate Group. MDT (multidisciplinary team) guidance for managing prostate cancer. Second edition. British Association of Urological Surgeons. Website http://www.baus.org.uk/About_BAUS/publications/mdt-prostate.*