

*В.Г. Беспалов<sup>1</sup>, Г.В. Точильников<sup>1</sup>, К.Ю. Сенчик<sup>1</sup>, Е.Д. Ермакова<sup>2</sup>, Е.И. Ковалевская<sup>2</sup>,  
Г.И. Гафтон<sup>1</sup>, А.Е. Беркович<sup>2</sup>*

## **Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук в лечении злокачественных и доброкачественных опухолей**

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург

**В обзорной статье рассматриваются возможности применения высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) в онкологии. Представлены технические принципы и особенности HIFU абляции, краткая история развития HIFU терапии, принципы HIFU терапии, физические основы метода HIFU абляции, механизмы противоопухолевого действия HIFU терапии. Обсуждаются результаты и преимущества HIFU терапии различных злокачественных и доброкачественных опухолей.**

**Ключевые слова:** высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук (HIFU), противоопухолевое действие, лечение злокачественных и доброкачественных опухолей

Высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая (HIFU) терапия является эффективным методом абляции, применяемым для лечения злокачественных и доброкачественных опухолей в различных органах. Принцип HIFU абляции заключается в фокусировании высокочастотных ультразвуковых лучей в конкретном участке ткани, что вызывает мгновенные термические повреждения клеток и коагуляционный некроз. Существует несколько других методов абляции, таких как радиочастотная, лазерная микроволновая абляция, использующие тепло; и криоабляция, которая использует замораживание. HIFU абляция является единственным неинвазивным методом, так как все другие методы требуют введения игл или зондов, что сопряжено с дополнительными рисками, такими как ожоги и рубцы кожи. HIFU абляция не повреждает кожу и окружающие опухоль ткани, поскольку пучок HIFU генерируется внешним устройством и фокусируется в опухолевом очаге [1]. HIFU терапия начала изучаться и применяться в онкологии с 1950-х годов прошлого века и к настоящему времени накоплен большой опыт использования HIFU абляции в лечении пациентов со злокачественными и доброкачественными опухолями различной локализации, как в самостоятельном варианте, так и в комплексе с другими методами лечения [2].

### **Технические принципы и механизмы HIFU терапии**

В настоящее время аппараты для HIFU-терапии различаются по методам контроля (УЗИ, МРТ), техническим характеристикам, преимущественным областям воздействия [2, 3]. Существуют аппараты для дистанционного экстракорпорального лечения очаговых образований брюшной полости, забрюшинного пространства, органов малого таза. Эти аппараты позволяют лечить опухолевые очаги в молочной железе, предстательной железе, печени, поджелудочной железе, почках, матке, костях и других органах. К таким аппаратам относятся: HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd, China), JC Focused Ultrasound Therapeutic System (Chongqing HAIFU Technology Company, China), ExAblate 2000 (InSightec-TxSonics, Ltd., Haifa, Israel). Другой вид аппаратов для HIFU терапии предусматривает контактные устройства, данные аппараты применяют для лечения опухолевых заболеваний конкретного органа: предстательной железы, шейки и тела матки, вульвы. К таким аппаратам относятся: Sonablate 500 (SonaCare Medical, Charlotte, NC), Ablatherm (Technomed International, Lyon, France), Echopulse (Theraclion, Malakoff, France) [2, 3].

Физическим фактором HIFU-терапии являются ультразвуковые волны. Для HIFU-абляции обычно используются частоты в диапазоне 0,8–4 МГц с интенсивностями от 400 до 10000 Вт/см<sup>2</sup> (усредненная по времени интенсивность) [3]. Пьезоэлектрический преобразователь, расположенный внутри магнитно-резонансного стола/ультразвукового сканера, генерирует ультразвуковой луч высокой частоты/высокой интенсивности, направленный на конкретный фокусный участок внутри ткани-мишени, вызывая при этом быстрое повышение локальной температуры. Чтобы вызвать денатурацию белка и последующую гибель клеток, локальная температура в ткани-мишени должно превышать температурный порог 60°C; тепловой эффект, вызывающий разрушение опухолевых клеток через коагуляционный некроз, является главным механизмом

HIFU-терапии [4]. Беспрепятственно проходя сквозь здоровые ткани, ультразвуковые волны не вызывают их повреждений; в точке фокусировки поглощается практически вся волновая энергия, что гарантирует сохранность близлежащих органов и тканей ввиду низкой интенсивности выходящей волны [1, 4].

Другим механизмом HIFU-терапии является акустическая кавитация, которая также повреждает опухолевые клетки. При высокой акустической интенсивности образуются микроскопические пузырьки газа, которые взаимодействуют с ультразвуковым полем. В ткани-мишени образуются пузырьки пара и газа в результате тепловых эффектов и давления ультразвуковой волны. Этот процесс делят на два типа: стабильная и инерционная кавитация. Стабильная кавитация возникает, когда пузырьки неуклонно колеблются и увеличиваются в размерах, создавая напряжение, микротоки окружающей жидкости и, как следствие, незначительное повышение температуры. Выше определенного давления пороговые пузырьки энергично коллапсируют, что ведет к многократному росту давления и температуры; это явление называется инерционной кавитацией. Эта форма кавитации приводит к сильному локальному повышению температуры и сильной волне давления, которая разрушает ткань. Порог инерционной кавитации зависит от нескольких факторов, включая тип тканей, базовую температуру и частоту повторения импульсов [1].

HIFU может использоваться для создания нетепловых эффектов разрушения тканей, называемых гистотрипсией и кипящая гистотрипсия. Гистотрипсия вызывает дезинтеграцию или разжижение ткани короткими ультразвуковыми импульсами. При этом используют очень короткие (длительностью в микро- или миллисекунду) высокоинтенсивные акустические импульсы (интенсивнее более чем в 5 раз по сравнению с термической абляцией), повторяемые с низким коэффициентом заполнения, чтобы ограничить повышение температуры. При гистотрипсии импульсы высокого давления вызывают изменения газообразных компонентов в тканях, периодически создают плотные энергетические пузырьковые облака, а после эти пузырьки начинают колебаться и лопаться, вызывая механическое повреждение тканей на субклеточном уровне. Созданное повреждение является очень однородным, без видимых клеточных компонентов и появляется с резко очерченной границей (<200 мкм) между живой и фрагментированной тканью [5].

HIFU-терапия не только обладает локальным противоопухолевым действием, но и приводит к системным изменениям в организме. Денатурация белка опухолевых клеток в результа-

те HIFU-абляции — перспективный механизм иммуностимуляции. Остатки раковых клеток, остающиеся на месте после HIFU-терапии, могут рассматриваться как антигены для иммунной системы, своего рода вакцины *in situ*, способные стимулировать системные иммунные реакции с участием Т-клеток и цитокинов. Опухолевые антигены в депо поврежденных или погибших клеток могут быть захвачены фагоцитарными клетками, которые впоследствии мигрируют в дренирующие опухоль лимфатические узлы. HIFU может быть наиболее эффективной абляционной техникой для достижения иммуностимулирующего действия с последующим абскопальным эффектом и длительной индукцией иммунитета против рака [6].

HIFU-терапия может быть выполнено двумя способами: (1) точечным лечением опухолевой массы, при котором каждая отдельная обработка ультразвуком создает небольшую абляционную область эллиптической формы (несколько миллиметров) и должна повторяться для покрытия всей массы опухоли; (2) объемным планом, когда преобразователь непрерывно подводит тепло к соседним точкам в ткани-мишени. Чаще всего используют первый способ HIFU-терапии, когда опухолевый очаг последовательно подвергается множественным воздействиям. В дальнейшем очаг, подвергшийся воздействию HIFU, постепенно сморщивается и замещается фиброзной тканью, образуется рубец [2].

Рассеяние тепла приводит к температурному градиенту за пределами зоны воздействия, где клетки не получают мгновенно смертельную тепловую дозу, но подвергаются воздействию температур выше 40°C. Эта переходная зона содержит клетки, подвергшиеся тепловому шоку. В последующие дни большинство этих клеток подвергается апоптозу. Существует высокий градиент температуры между фокусом и соседней тканью, что демонстрируется резким разграничением между повреждением и нормальными окружающими тканями при гистологическом исследовании [7].

Несмотря на многолетний опыт изучения и использования HIFU-терапии в онкологии, в клинической практике данный метод применяется в качестве экспериментального и требует разработки оптимальных режимов. Для полного разрушения опухолевого очага и минимального повреждения окружающих здоровых тканей следует определять оптимальное сочетание трех основных параметров HIFU-терапии: мощности воздействия, времени воздействия, расстояние между точками удара HIFU. Как было описано выше, аппаратов для HIFU терапии отечественного производства нет. Новосибирский приборостроительный завод совместно с Санкт-

Петербургским политехническим университетом Петра Великого разработал отечественный аппарат для HIFU терапии. Нами проведена работа на опытно-промышленном образце данного аппарата, состоящим из блока питания и генератора, ультразвукового диагностического модуля и источника HIFU излучения. Работа проведена на бедренной мышце крысы (57 крыс Вистар) и опухоли Эрлиха, перевиваемой подкожно мышам (50 нелинейных мышей). HIFU воздействие на бедренную мышцу у крыс и опухоль Эрлиха у мышей проводили под наркозом при напряжении питания от 15 v до 24 v, времени воздействия от 100 мс до 10000 мс, шаге между точками воздействия от 0,5 до 2 мм. Критерием эффективности HIFU абляции являлось гистологическое исследование обработанной мышечной или опухолевой ткани. Оптимальная HIFU абляция мышечной ткани у крыс и опухоли Эрлиха у мышей при минимальном поражении кожи и подкожной клетчатки получена при напряжении питания 20–24 v, времени воздействия 100 мс, шаге между точками воздействия 1 мм [8, 9].

#### **HIFU терапия злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы**

Изучение HIFU терапии при раке молочной железы проведено в 16 исследованиях, количество больных в которых составляло от 6 до 30 [10–12]. У всех больных гистологически был верифицирован инвазивный рак молочной железы. В большинстве исследований максимальный размер опухоли составлял от 2,0 до 4,8 см, в некоторых работах — от 8,8 до 11,2 см. HIFU абляцию больным проводили под внутривенной седацией, местной анестезией на аппаратах под УЗИ или МРТ контролем. Продолжительность процедуры составляла от 35 до 285 минут в зависимости от объема опухоли. Пациентки хорошо переносили процедуру. Наиболее частыми осложнениями HIFU-абляции были боли (40–80% случаев), отек мягких тканей (17–100%), ожоги кожи (4–17%) в области воздействия; лихорадка (12%). У 1–10% больных развивались эритема, гипер- и гипопигментация кожи, кровоизлияния в кожу; онемение, припухлость, втяжение, уплотнение тканей. В 13 исследованиях в сроки от 3 до 28 дней после HIFU абляции больным выполняли хирургическое удаление опухоли. Проведенное гистологическое исследование показало, что у большинства больных был достигнут полный локальный коагуляционный термический некроз опухолевой ткани: в 59–100% случаев. Вероятность получения полного некроза опухоли была более высокой при захвате в зону воздействия не менее 10 мм визуально здоровой ткани мо-

лочной железы, а также при абляции новообразований с максимальным размером до 5 см. В 3 исследованиях 67 пациенткам не проводили хирургическое удаление опухоли после HIFU абляции, сроки наблюдения за ними составили от 12 до 72 мес., при этом местный рецидив развился у 3 пациенток. Авторы делают заключение, что HIFU абляция при ранних формах рака молочной железы позволяет получить полную локальную деструкцию опухоли при низком числе клинически значимых осложнений. HIFU абляция рекомендуется в составе комплексного лечения у больных местно-распространенным раком молочной железы в случае невозможности выполнения им оперативного вмешательства вследствие сопутствующей патологии, а также их отказа от операции [10–12].

Изучение HIFU терапии при доброкачественных опухолях молочной железы проведено в 7 исследованиях, количество больных в которых составляло от 9 до 102 [10, 12, 13]. У всех больных гистологически были верифицированы фиброаденомы молочной железы. У большинства пациенток максимальный размер опухоли был до 2,5 см, у некоторых — от 6,5 до 19,7 см. HIFU абляцию больным проводили под внутривенной седацией и местной анестезией на аппаратах под УЗИ или МРТ контролем. Продолжительность процедуры составляла от 40 до 255 минут. Пациентки хорошо переносили процедуру, характер и частота осложнений были примерно такими же, как описано выше. Период наблюдения за пациентками в большинстве исследований был 24 мес. В различные сроки после HIFU терапии проводили контрольные УЗИ. У большинства больных опухоли подвергали однократной HIFU абляции, до 16% пациенток проходили повторную процедуру через 3–9 мес. в связи с недостаточной эффективностью однократной абляции. Редукция объема фиброаденом составила до 77% при однократной HIFU абляции и до 90% при двукратной. Авторы делают заключение, что HIFU абляция позволяет достичь хороших результатов в лечении доброкачественных опухолей молочной железы без косметических дефектов [10, 12, 13].

#### **HIFU терапия рака предстательной железы**

Было проведено более 30 исследований, оценивающих HIFU абляцию в качестве основной терапии при локализованном раке предстательной железы (РПЖ). В исследованиях было от 30 до 700 больных РПЖ [14–18]. В исследованиях использовались разные критерии включения, но были включены пациенты с максимальной стадией РПЖ <T3aN0M0 с максимальным баллом по Глиссону 4 + 3. Средний возраст больных был

от 68 до 72 лет, уровень простат-специфического антигена (ПСА) — 5–10 нг/мл, значения по шкале Глисона —  $\leq 7$ . Пациентам проводили от одной (79–86% случаев) до четырех процедур HIFU абляции. Лечение проводилось на аппаратах с трансректальной HIFU абляцией. Период наблюдения составил от 6 месяцев до 10,6 лет. Получены обнадеживающие результаты. У пациентов со стадией РПЖ T1-2N0M0 пятилетняя безрецидивная выживаемость составляла от 66 до 77%. В целом, в разных исследованиях пятилетняя безрецидивная выживаемость составляла от 45 до 84%. В трех исследованиях оценивали десятилетнюю опухоле-специфическую выживаемость, у больных с низким и промежуточным риском рецидива она составила 96–100%. Частота и тяжесть осложнений у больных локализованным раком РПЖ после HIFU абляции были существенно меньше по сравнению с больными, подвергавшимся радикальной простатэктомии или лучевой терапии. У больных развивались следующие осложнения: недержание мочи (2–11%), фистула (0–1%), стриктуры и стенозы (4–27%), задержка мочеиспускания (5–13%), инфекции мочевыводящих путей (2–14%), боли (2–6%). HIFU абляция может быть предложена в качестве альтернативы больным локализованным РПЖ, не являющихся кандидатами на хирургическое или лучевое лечение [14–18].

HIFU абляция также показала свою эффективность в качестве спасительного лечения у больных с локальным рецидивом РПЖ после дистанционной лучевой терапии. Было проведено 13 исследований, оценивающих HIFU абляцию в качестве спасительного лечения при рецидиве РПЖ, в которых участвовали от 330 до 418 больных [14, 18, 19]. В данных исследованиях двух-, трех-, четырех- и пятилетняя безрецидивная выживаемость составляла 43, 48, 74 и 52% соответственно; общая пяти- и семилетняя выживаемость — 84 и 72% соответственно. Осложнения включали стриктуры в некротических тканях (36%), инфекции мочевых путей или синдром дизурии (26%), недержание мочи (7%) [14, 18, 19].

### **HIFU терапия фибромиом матки**

Клинические исследования лечения фибромиом матки с помощью HIFU терапии начались в начале 1990-х годов прошлого века; было проведено более 20 исследований, в которых участвовали от 10 до 299 пациенток [20, 21]. HIFU абляцию проводили на аппаратах с МРТ контролем. Наблюдение за пациентками после HIFU абляции составляло от 6 до 12 мес. В результате лечения регрессия патологических симптомов, связанных с фибромиоматозными узлами в

матке, наблюдалась у 26–86% больных, уменьшение размеров матки и полная или частичная деструкция фибромиоматозных узлов — практически у всех пациенток. Осложнения HIFU абляции были нечастыми и включали ожоги кожи, повреждение седалищного нерва, выделения из влагалища, очаговый отек брюшной стенки, тромбоз глубоких вен, повреждение кишечника. У ряда пациенток восстанавливалась фертильная функция. Авторы делают вывод, что HIFU абляция фибромиом матки — эффективная неинвазивная процедура, сохраняющая матку и имеющая невысокий риск осложнений.

### **HIFU терапия первичного рака и метастатических опухолей печени**

Было проведено более 40 исследований HIFU терапии у больных с нерезектабельными первичными и метастатическими опухолями печени и у неоперабельных пациентов; пролечено около 1700 больных [22, 23]. Размеры опухолевых образований в печени были от 0,9 до 14 см. Транскутанную HIFU абляцию проводили под контролем УЗИ или МРТ. В результате HIFU абляции регрессия болевого синдрома в правом подреберье наблюдалась у 85% больных, полная абляция опухолевого очага (очагов) в печени достигнута у 69–93% пациентов; трехлетняя и пятилетняя общая выживаемость составляла до 81 и 32% соответственно. Наилучшие результаты HIFU терапии получены у больных с максимальным размером опухолевых очагов в печени до 3 см. Среди осложнений HIFU терапии наиболее часто наблюдали боли, парестезии, отек мягких тканей в области воздействия, ожоги кожи, подъем уровня трансаминаз. Авторы делают заключение, что HIFU абляция у больных с первичным раком и метастатическими опухолями печени позволяет добиться локального контроля над заболеванием и увеличить продолжительность жизни больных [22, 23].

### **HIFU терапия рака поджелудочной железы**

Было проведено 19 исследований HIFU терапии у больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы; пролечено более 820 пациентов [23–25]. Применяли два вида оборудования для HIFU абляции: аппараты высокой мощности, на которых процедуру проводили однократно, и аппараты, работающие в режиме ультразвукового воздействия с низкой интенсивностью, на которых проводили от 2 до 10 сеансов в течение 10–14 дней. В результате HIFU абляции рака поджелудочной железы контроль над болевым синдромом до-

стигался у 79–100% больных. Медиана общей выживаемости больных со II стадией рака поджелудочной железы составляла 26 мес., с III стадией — 11–12 мес., с IV стадией — 5–6 мес. Одногодичная общая выживаемость пациентов составляла 42–43%. Осложнения HIFU абляции были, в основном, нетяжелые: вздутие живота, боль в животе, тошнота, лихорадка, ожоги кожи; тяжелые осложнения в виде панкреатического свища, механической желтухи развивались редко. Авторы делают заключение, что HIFU абляция рака поджелудочной железы позволяет купировать патологические симптомы, повысить качество жизни, увеличить выживаемость больных [23–25].

#### **HIFU терапия злокачественных и доброкачественных опухолей костей**

Возможности HIFU терапии изучались у больных первичными злокачественными и доброкачественными опухолями костей, а также с метастатическим поражением костей [26–30]. HIFU абляция проводилась у пациентов под МРТ или УЗИ контролем. В 4 исследованиях, в которых участвовали от 11 до 80 пациентов, проводили HIFU абляцию первичных опухолей костей: в большинстве случаев у больных была остеосаркома, реже — хондросаркома, саркома Юинга и другие злокачественные опухоли костей. У всех больных в результате HIFU абляции был купирован болевой синдром. Наблюдение за пациентами составило от 6 месяцев до 5 лет. Объективный ответ в виде полной или частичной регрессии опухоли достигнут у 85–87% больных. Одногодичная общая выживаемость составляла от 85 до 100%, двухгодичная — от 72 до 85%, трехгодичная — от 61 до 69%, четырехгодичная — 51%, пятилетняя — от 31 до 51%. Более чем в 10 работах HIFU терапия изучалась у больных с костными метастазами, в которых участвовали от 11 до 112 пациентов с первичными злокачественными новообразованиями молочной железы, простаты, почки, легких, печени, ободочной и прямой кишки, шейки матки и других органов. Практически во всех исследованиях HIFU абляция более чем у 70% пациентов приводила к купированию болевого синдрома. Наблюдение за пациентами было до 12 месяцев. Объективный ответ в виде полной или частичной регрессии метастатических очагов достигнут у 47–89% больных. Авторы отмечают, что наилучшие результаты HIFU абляции как при первичных, так и при метастатических опухолях костей, наблюдались, если опухолевые очаги были менее 3 см в диаметре. В 5 работах HIFU терапия изучалась у больных с доброкачественными

опухолями костей. У большинства пациентов была остеонидная остеома, реже — хондрома, хондромиксоидная фиброма и другие доброкачественные опухоли костей. В большинстве случаев HIFU абляция купировала у больных болевой синдром. За пациентами наблюдали от 12 до 24 месяцев. Объективный ответ в виде полной или частичной регрессии опухоли достигнут у 86–93% больных. Осложнения HIFU абляции у больных, такие как ожог кожи, поражение нервов, развивались нечасто. Авторы делают заключение, что HIFU абляция является эффективным методом лечения доброкачественных опухолей костей, позволяющая достигнуть полной деструкции опухоли и регрессии болей; а также может использоваться как паллиативная терапия у больных с первичными и метастатическими опухолями костей, улучшающая качество жизни больных, купирующая болевой синдром и увеличивающая выживаемость [26–30].

#### **HIFU терапия рака почки**

Было проведено около 10 исследований HIFU терапии у больных раком почки, в которых участвовали от 7 до 24 пациентов [31, 32]. Для HIFU абляции применялись как интракорпоральные (при лапароскопии), так и экстракорпоральные системы под контролем МРТ или УЗИ. В некоторых исследованиях после HIFU абляции выполнялась нефрэктомия с последующим гистологическим исследованием, в других работах операцию не проводили. В целом примерно у 70% пациентов достигнута полная или частичная деструкция опухолевого очага в почке при минимальных побочных эффектах. Срок наблюдения за пациентами, которым не проводили нефрэктомию, составлял от 6 до 36 мес. У большинства пациентов не отмечено прогрессии заболевания. Авторы рекомендуют проводить HIFU абляцию при раке почки больным, которым противопоказано хирургическое вмешательство, и при опухолях размером менее 4 см [31, 32].

#### **HIFU терапия доброкачественных узлов щитовидной железы**

Было проведено 5 исследований HIFU терапии у больных с доброкачественными узлами щитовидной железы, в которых участвовали от 9 до 80 пациентов [33]. Размеры узлов в щитовидной железе были от 0,5 до 39 см<sup>3</sup>, в среднем от 2 до 7 см<sup>3</sup>. За пациентами наблюдали от 3 до 12 мес. В результате однократной HIFU абляции у 70–90% достигнута полная или частичная регрессия доброкачественных узлов

щитовидной железы при минимальных побочных эффектах. Авторы делают заключение, что HIFU абляция является эффективным и безопасным методом лечения больных с симптоматическими доброкачественными узлами щитовидной железы [33].

### Заключение

Абляция с помощью высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) является перспективным эффективным и безопасным методом лечения злокачественных и доброкачественных опухолей различных локализаций. Физическим фактором HIFU-терапии являются ультразвуковые волны, которые вызывают быстрое нагревание ткани и акустическую кавитацию, в результате чего опухолевые клетки подвергаются коагуляционному некрозу и погибают. HIFU абляция не повреждает кожу и окружающие опухоль ткани, поскольку пучок HIFU генерируется внешним устройством и фокусируется в опухолевом очаге, что выгодно отличает ее от других видов абляции. К настоящему времени наибольшее число исследований HIFU абляции проведено для лечения злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы; рака предстательной железы; фибриомом матки; первичного рака и метастатических опухолей печени; рака поджелудочной железы; злокачественных первичных и метастатических, а также доброкачественных опухолей костей; рака почки; доброкачественных узлов щитовидной железы. HIFU абляция злокачественных и доброкачественных опухолей позволяет добиться полной деструкции новообразования, а также может использоваться как паллиативная терапия у онкологических больных, позволяющая купировать патологические симптомы, повысить качество жизни, увеличить выживаемость пациентов.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*Финансирование: работа проведена при финансовой поддержке прикладных научных исследований проекта «Разработка оптимальных режимов HIFU воздействия на моделях перевиваемых и индуцированных опухолей у лабораторных животных» Министерством образования и науки Российской Федерации, уникальный идентификатор RFMEFI57818X0263.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Elhelf I.A.S., Albahar H., Shah U. et al. High intensity focused ultrasound: The fundamentals, clinical applications and research trends // *Diagn. Interv. Imaging.* — 2018. — Vol. 99(6). — P. 349–359. — doi: 10.1016/j.diii.2018.03.001.
2. Сулейманов Э.А., Филоненко Е.В., Москвичева Л.И. и др. Возможности HIFU-терапии на современном этапе // *Исследования и практика в медицине.* — 2016. — Т. 3(3). — С. 76–82. — doi: 10.17709/2409-2231-2016-3-3-8.
3. Siedek F., Yeo S.Y., Heijman E. et al. Magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound (MR-HIFU): technical background and overview of current clinical applications (Part 1) // *Rofo.* — 2019. — Vol. 191(6). — P. 522–530. — doi: 10.1055/a-0817-5645.
4. Hsiao Y.H., Kuo S.J., Tsai H.D. et al. Clinical application of high-intensity focused ultrasound in cancer therapy // *J. Cancer.* — 2016. — Vol. 7(3). — P. 225–231. — doi: 10.7150/jca.13906.
5. Khokhlova V.A., Fowlkes J.B., Roberts W.W. et al. Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue: towards clinical applications // *Int. J. Hyperthermia.* — 2015. — Vol. 31(2). — P. 145–162. — doi: 10.3109/02656736.2015.1007538.
6. Mauri G., Nicosia L., Xu Z. et al. Focused ultrasound: tumour ablation and its potential to enhance immunological therapy to cancer // *Br. J. Radiol.* — 2018. — Feb;91(1083):20170641. — doi: 10.1259/bjr.20170641.
7. van den Bijgaart R.J., Eikelenboom D.C., Hoogenboom M. et al. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. *Cancer Immunol. Immunother.* — 2017. — Vol. 66(2). — P. 247–258. — doi: 10.1007/s00262-016-1891-9.
8. Беспалов В.Г., Ермакова Е.Д., Ковалевская Е.И. и др. Разработка оптимальных режимов термической абляции высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком на мышечной ткани у крыс // V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019»: Тезисы. — СПб.: АННМО «Вопросы онкологии», 2019. — С. 329–330.
9. Беспалов В.Г., Точильников Г.В., Ковалевская Е.И. и др. Разработка оптимальных режимов термической абляции высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком на модели опухоли Эрлиха // V Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2019»: Тезисы. — СПб.: АННМО «Вопросы онкологии», 2019. — С. 368–369.
10. Москвичева Л.И. Высокоинтенсивная сфокусированная ультразвуковая абляция злокачественных новообразований молочной железы // *Исследования и практика в медицине.* — 2018, Т. 5(3). — С. 67–76. — doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-3-6.
11. Pediconi F., Marzocca F., Cavallo Marincola B., Napoli A. MRI-guided treatment in the breast // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2018. — Vol. 48(6). — P. 1479–1488. doi: 10.1002/jmri.26282.
12. Peek M.C.L., Wu F. High-intensity focused ultrasound in the treatment of breast tumours // *Ecancermedicalscience.* — 2018. — Jan 10;12:794. doi: 10.3332/ecancer.2018.794.
13. Peek M.C., Ahmed M., Pinder S.E., Douek M. A review of ablative techniques in the treatment of breast fibroadenomata // *J. Ther. Ultrasound.* — 2016. — Jan 19;4:1. doi: 10.1186/s40349-016-0045-z.
14. Абоян И.А., Галстян А.М., Гранкина А.О., Максимов А.Ю. HIFU: перспективы применения в онкоурологии // *Научный журнал КубГАУ.* — 2016. — № 122(08). — С. 1–14. — doi: 10.21515/1990-4665-122-019.

15. Lodeizen O., de Bruin M., Eggener S. et al. Ablation energies for focal treatment of prostate cancer // *World J. Urol.* — 2019. — Vol. 37(3). — P. 409–418. — doi: 10.1007/s00345-018-2364-x.
16. Albisinni S., Mélot C., Aoun F. et al. Focal treatment for unilateral prostate cancer using high-intensity focal ultrasound: A Comprehensive study of pooled data // *J. Endourol.* — 2018. — Vol. 32(9). — P. 797–804. — doi: 10.1089/end.2018.0130.
17. Hübner N., Shariat S.F., Remzi M. Focal therapy of prostate cancer // *Curr. Opin. Urol.* — 2018. — Vol. 28(6). — P. 550–554. — doi: 10.1097/MOU.0000000000000547.
18. Chaussy C.G., Thüroff S. High-intensity focused ultrasound for the treatment of prostate cancer: A Review // *J. Endourol.* — 2017. — Vol. 31(S1). — P. S30–S37. — doi: 10.1089/end.2016.0548.
19. Haj-Hamed M., Karivedu V., Sidana A. Salvage treatment for radio-recurrent prostate cancer: a review of literature with focus on recent advancements in image-guided focal salvage therapies // *Int. Urol. Nephrol.* — 2019. — Vol. 51(7). — P. 1101–1106. — doi: 10.1007/s11255-019-02114-4.
20. Verpalen I.M., Anneveldt K.J., Nijholt I.M. et al. Magnetic resonance-high intensity focused ultrasound (MR-HIFU) therapy of symptomatic uterine fibroids with unrestricted treatment protocols: A Systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Radiol.* — 2019. — Nov;120:108700. — doi: 10.1016/j.ejrad.2019.108700.
21. Zhang L., Rao F., Setzen R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2017. — Vol. 96(6). — P. 707–714. — doi: 10.1111/aogs.13159.
22. Москвичева Л.И., Сидоров Д.В., Ложкин М.В. и др. Современные методы абляции злокачественных новообразований печени // *Исследования и практика в медицине.* — 2018, Т. 5(4). — С. 58–71. — doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-4-6.
23. Diana M., Schiraldi L., Liu Y.Y. et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-bilio-pancreatic and the digestive system — current state of the art and future perspectives // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* — 2016. — Vol. 5(4). — P. 329–344. — doi: 10.21037/hbsn.2015.11.03.
24. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы // *Исследования и практика в медицине.* — 2018, Т. 5(2). — С. 86–99. — doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10.
25. Linecker M., Pfammatter T., Kambakamba P., DeOliveira M.L. Ablation strategies for locally advanced pancreatic cancer // *Dig. Surg.* — 2016. — Vol. 33(4). — P. 351–359. — doi: 10.1159/000445021.
26. Errani C., Bazzocchi A., Spinnato P. et al. What's new in management of bone metastases? // *Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol.* — 2019. — Vol. 29(7). — P. 1367–1375. — doi: 10.1007/s00590-019-02446-y.
27. Masciocchi C., Arrigoni F., La Marra A. et al. Treatment of focal benign lesions of the bone: MRgFUS and RFA // *Br. J. Radiol.* — 2016. — Oct;89(1066):20150356. — doi: 10.1259/bjr.20150356.
28. Ringe K.I., Panzica M., von Falck C. Thermoablation of bone tumors // *Rofo.* — 2016. — Vol. 188(6). — P. 539–550. — doi: 10.1055/s-0042-100477.
29. Rodrigues D.B., Stauffer P.R., Vrba D., Hurwitz M.D. Focused ultrasound for treatment of bone tumours // *Int. J. Hyperthermia.* — 2015. — Vol. 31(3). — P. 260–271. — doi: 10.3109/02656736.2015.1006690.
30. Filippiadis D.K., Tutton S., Mazioti A., Kelekis A. Percutaneous image-guided ablation of bone and soft tissue tumours: a review of available techniques and protective measures // *Insights Imaging.* — 2014. — Vol. 5(3). — P. 339–346. — doi: 10.1007/s13244-014-0332-6.
31. Cranston D. A review of high intensity focused ultrasound in relation to the treatment of renal tumours and other malignancies // *Ultrason. Sonochem.* — 2015. — Vol. 27. — P. 654–658. — doi: 10.1016/j.ulsonch.2015.05.035.
32. Khatani V., Dixon R.G. Renal ablation update // *Semin. Intervent. Radiol.* — 2014. — Vol. 31(2). — P. 157–166. — doi: 10.1055/s-0034-1373790.
33. Lang B.H., Wu A.L.H. The efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound ablation of benign thyroid nodules // *Ultrasonography.* — 2018. — Vol. 37(2). — P. 89–97. — doi: 10.14366/usg.17057.

Поступила в редакцию 26.02.2019 г.

*V.G. Besspalov<sup>1</sup>, G.V. Tochilnikov<sup>1</sup>, K.Yu. Senchik<sup>1</sup>,  
E.D. Ermakova<sup>2</sup>, E.I. Kovalevskaya<sup>2</sup>, G.I. Gafton<sup>1</sup>,  
A.E. Berkovich<sup>2</sup>*

### **High-intensity focused ultrasound in the treatment of malignant and benign tumors**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation,

<sup>2</sup>Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg

The review article discusses the possibilities of using high-intensity focused ultrasound (HIFU) in oncology. The technical principles and features of HIFU ablation, a brief history of the development of HIFU therapy, the principles of HIFU therapy, the physical basis of the HIFU ablation method, and the mechanisms of antitumor action of HIFU therapy are presented. The results and benefits of HIFU therapy for various malignant and benign tumors are discussed.

Key words: high-intensity focused ultrasound (HIFU), anti-tumor effect, treatment of malignant and benign tumors