



К вопросу о применении фокусированного ультразвука высокой интенсивности в клинической онкологии

Паньшин Г.А.¹, Нуднов Н.В.^{1,2}

¹ ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России,
ул. Профсоюзная, 86, Москва, 117997, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России,
ул. Баррикадная, 2/1, стр.1, Москва, 125993, Российская Федерация

Паньшин Георгий Александрович, д. м. н., профессор, гл. науч. сотр. лаборатории лучевой терапии и комплексных методов лечения онкологических заболеваний научно-исследовательского отдела комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;
<http://orcid.org/0000-0003-1106-6358>

Нуднов Николай Васильевич, д. м. н., профессор, зам. директора по научной работе, заведующий научно-исследовательским отделом комплексной диагностики заболеваний и радиотерапии ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России;
<http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Резюме

Традиционными противоопухолевыми методами специального лечения злокачественных новообразований (ЗНО) являются открытая хирургия, химио- и лучевая терапия, а в последние годы – иммунотерапия. Вместе с тем они связаны с рядом неблагоприятных для пациентов факторами (в первую очередь, при хирургическом этапе специального лечения), например длительными периодами времени пребывания пациента в стационаре и последующего восстановления. Одной из основных целей технологических и медицинских исследований в области борьбы с ЗНО является значительное уменьшение местных, региональных и системных побочных эффектов по сравнению с традиционными методами лечения и предоставление дополнительных терапевтических возможностей в случаях, когда традиционные методы неэффективны. Не так давно в клиническую практику были введены относительно новые методы противоопухолевой терапии, такие как радиочастотная, лазерная, микроволновая и криоабляция, а также высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (high intensity focused ultrasound, HIFU), который в настоящее время интенсивно совершенствуется как неинвазивный способ лечения целого ряда первичных, а также рецидивных солидных опухолей и метастатических заболеваний. В статье в довольно краткой форме приведены этапы становления метода HIFU, методические аспекты и физические основы HIFU-терапии и уже достигнутые весьма положительные результаты клинического применения данного метода в лечении ЗНО.

Ключевые слова: злокачественные опухоли; злокачественные новообразования; ЗНО; противоопухолевое лечение; фокусированный ультразвук высокой интенсивности; HIFU-терапия; обзор.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Паньшин Г.А., Нуднов Н.В. К вопросу о применении фокусированного ультразвука высокой интенсивности в клинической онкологии. Вестник рентгенологии и радиологии. 2024; 105(4): 224–231. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2024-105-4-224-231>

Для корреспонденции: Паньшин Георгий Александрович, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

Статья поступила 07.09.2024

После доработки 02.11.2024

Принята к печати 05.11.2024

Using High-Intensity Focused Ultrasound in Clinical Oncology

Georgiy A. Pan'shin¹, Nikolay V. Nudnov^{1,2}

¹ Russian Scientific Center of Roentgenoradiology,
ul. Profsoyuznaya, 86, Moscow, 117997, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education,
ul. Barrikadnaya, 2/1, str.1, Moscow, 125993, Russian Federation

Georgiy A. Pan'shin, Dr. Med. Sc., Professor, Senior Researcher, Laboratory of Radiation Therapy and Complex Methods of Cancer Treatment, Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; <http://orcid.org/0000-0003-1106-6358>

Nikolay V. Nudnov, Dr. Med. Sc., Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of Research Department of Complex Diagnostics of Diseases and Radiotherapy, Russian Scientific Center of Roentgenoradiology; Professor, Chair of Radiology and Nuclear Medicine, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; <http://orcid.org/0000-0001-5994-0468>

Abstract

Traditional antitumor methods of special treatment for malignant neoplasms are open surgery, chemo- and radiation therapy, and, in recent years, immunotherapy. At the same time, they are associated with a number of unfavorable factors (primarily during the surgical stage of special treatment), such as long periods of patients' hospital stay and subsequent recovery. One of the main goals of technological and medical research in the field of combating malignant neoplasms is to significantly reduce local, regional and systemic side effects compared with traditional methods of treatment and provide additional therapeutic opportunities in cases where traditional methods are ineffective. Not so long ago, relatively new methods of antitumor treatment have been introduced into clinical practice, such as radiofrequency, laser, microwave and cryoablation, and high-intensity focused ultrasound (HIFU), which is currently being intensively improved as a non-invasive method of treating a number of primary as well as recurrent solid tumors and metastatic diseases. The article presents in a quite brief form the stages of HIFU method formation, methodological aspects and physical foundations of HIFU therapy, as well as very positive results already achieved in clinical application of this method for the treatment of malignant tumors.

Keywords: malignant tumors; malignant neoplasms; antitumor treatment; high-intensity focused ultrasound; HIFU therapy; review.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Pan'shin GA, Nudnov NV. Using high-intensity focused ultrasound in clinical oncology. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2024; 105(4): 224–231 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2024-105-4-224-231>

For corresponding: Georgiy A. Pan'shin, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

Received September 7, 2024

Revised November 2, 2024

Accepted November 5, 2024

Введение / Introduction

До настоящего времени традиционным методом специального лечения злокачественных новообразований (ЗНО) считается хирургическая операция. Однако открытое хирургическое вмешательство имеет достаточно высокий уровень осложнений и смертности, вызывает иммуносупрессию, что в какой-то степени увеличивает риск опухолевой диссеминации, а восстановительный период может быть достаточно продолжительным. В то же время технологический прогресс «сдвигает планку» противоопухолевого лечения в пользу менее инвазивных методов. Лапароскопическая хирургия, а также минимально инвазивные методики, такие как радиочастотная, микроволновая, лазерная и криоабляция, все в большей степени замещают открытое хирургическое вмешательство с естественным уменьшением койко-дня, стоимости лечения, а также возможной смертности, связанной непосредственно с хирургической операцией.

Термином «абляция опухоли» обозначается прямое термическое или химическое воздействие на опухолевую ткань с целью ее разрушения. Химическая абляция проводится этиловым спиртом, уксусной кислотой и другими токсическими агентами.

Термическая абляция делится на две группы: холодого (криоабляция) или теплового воздействия. В 1948 г. Н.Н. Pennes описал основные факторы взаимодействия тепловой энергии и тканей путем создания биотермического уравнения, в котором при определении степени теплового повреждения ткани учитывались ее абсорбционные свойства, а также теплопроводность, плотность, уровень метаболического нагревания, степень васкулярной перфузии и соответствующие ей энергопотери [1].

С тех пор были разработаны множественные способы абляции тканей. Среди них в настоящее время наиболее распространенными являются радиочастотная абляция, криоабляция, лазерная интерстициальная абляция и микроволновая абляция, при которых энергия подается к опухоли с помощью специальных проводников – аппликаторов [2]. При радиочастотной абляции это специальные электроды, при микроволновой – «антенны», при лазерной – светопроводящие волокна, при криоабляции – специальная полая игла с парциальной вакуумной изоляцией, через которую к опухоли подается жидкий аргон температурой –196 °С. При ультразвуковой абляции необходимости во введении специальных проводников нет и лечение осу-

ществляется без нарушения целостности кожных покровов или слизистой оболочки.

В целом на сегодняшний день абляция высокоэнергетическим фокусированным ультразвуком (high-intensive focused ultrasound, HIFU) является единственным реально эффективным, экстракорпоральным и, соответственно, неинвазивным, а также неионизирующим методом локальной деструкции опухолевого очага, который ряд авторов справедливо называет «хирургией будущего» [3].

Краткая история развития метода ультразвуковой абляции / A brief history of the development of ultrasonic ablation method

Понятие «акустической» энергии можно отнести ко временам Пифагора (около 570–490 гг. до н.э.), который начал изучать «высоту» звуковых волн два с половиной тысячелетия назад [4]. Аристотель (384–322 до н.э.) постулировал, что звуковая волна резонирует посредством движения воздуха, и эта гипотеза была подтверждена архитектором Витрувием, который в I веке до н.э. определил механизм распространения звуковых волн и использовал эти идеи при проектировании ранних театров [5, 6].

Галилео Галилей (1564–1642) считается автором современных на тот период времени исследований звуковой энергии. Его ранние работы заложили основу для быстрого расширения изучения звука в XVII веке и начале XVIII века, когда французский физик Жозеф Совер провел подробные исследования высоты и частоты звуковых волн и ввел для изучения звука термин «акустика» [7]. Первый письменный документ, посвященный использованию звуковых волн для пространственной ориентации, датируется 1794 г., когда итальянский физик Лаззаро Спалланцани («Труды о физике») проанализировал основные механизмы навигации летучих мышей в темноте и пришел к правильному выводу, что они используют звук, а не свет для ориентации [8].

В 1927 г. R.V. Wood и A.L. Loomis описали тепловые свойства, лежащие в основе HIFU [9]. Впоследствии, в 1942 г., J.G. Lynn et al. использовали генератор фокусированного ультразвука, способный вызывать очаговое термическое повреждение образцов печени *ex vivo*, а также мозга животных через промежуточные участки кожи головы, черепа и мозговые оболочки без их случайного повреждения [10]. В 1950-х гг. W.J. Fry et al. разработали транскраниальную систему HIFU, которую можно было применять после краниотомии для воздействия на глубоко расположенные области мозга у приматов, что способствовало росту интереса к абляции HIFU для лечения двигательных расстройств, таких как синдром Паркинсона [11]. В 1996 г. K. Hynynen et al. впервые описали обра-

тимый и воспроизводимый способ открытия гематоэнцефалического барьера, контролируемый с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) [12].

В 2000 г. С. Moonen et al. продемонстрировали объемное нагревание для локальной гипертермии с помощью фокусированного ультразвука под контролем МРТ и обратной связи по температуре в реальном времени в доклинических исследованиях. В 2006 г. Z. Ram et al. инициировали клинические испытания по лечению пациентов с рецидивирующими глиомами и показали, что это потенциально эффективный способ разрушения тканей [13]. В 2017 г. в детской больнице Никлауса (Майами, Флорида, США) начались первые клинические испытания сфокусированного ультразвука при опухолях головного мозга у детей и молодых взрослых [14]. В марте 2021 г. в журнале *Neuro-Oncology* были опубликованы результаты первого исследования на людях, которые показали, что сфокусированный ультразвук увеличивает количество биомаркеров опухолей головного мозга в крови, демонстрируя таким образом несомненный потенциал технологии проведения жидкостной биопсии при опухолях головного мозга, позволяя снизить потребность в инвазивной биопсии высококачественных новообразований головного мозга и гарантировать лучший контроль за проводимым специальным лечением, в частности при глиобластоме [15].

Необходимо подчеркнуть, что отечественные исследователи также внесли свой неоценимый вклад в развитие терапевтического ультразвука в клинической онкологии. Так, уже в 1950-х гг. прошлого столетия роль ультразвука как возможного метода лечения опухолей у человека активно изучалась отечественными исследователями, которые получили важнейшие медико-биологические результаты. Фактически они были первопроходцами в применении высокоинтенсивного ультразвука в онкологии. Валентин Андреевич Буров, будучи в те годы (1956 г.) тогда еще достаточно молодым сотрудником созданной недавно (по подписанному И.В. Сталиным постановлению Политбюро) закрытой лаборатории анизотропных структур, задачей которой было использование мощного ультразвука для лечения онкологических заболеваний, совместно с сотрудниками Института экспериментальной патологии и терапии рака (будущего ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России) проводил клинико-экспериментальные исследования, в частности воздействия нетепловых и некавитационных механизмов высокоинтенсивного несфокусированного ультразвука на карциномы Брауна–Пирс, которые трансплантировали в яички кроликов. В 60–80% случаев опухоль либо ис-

чезала полностью, либо подвергалась рубцовому перерождению. Примечательно, что наблюдался регресс не только первичной опухоли, но и ее метастазов, на которые ультразвуком не воздействовали, что объяснялось в то время опосредованным иммунным эффектом. В клиническом плане было пролечено 10 человек с терминальной стадией меланомы с применением несфокусированных ультразвуковых лучей. В результате у некоторых из них отмечено полное исчезновение опухоли, что было объяснено развитием индуцирования ультразвуком специфических иммунных реакций [16].

После создания в 1953 г. Акустического института им. Н.Н. Андреева на базе акустической лаборатории Физического института АН СССР им. Лебедева, в 1954 г. заведующим лабораторией ультразвука, а с 1962 г. – заведующим отделом ультразвука и лабораторией акустоэлектроники был назначен профессор Лазарь Давидович Розенберг. На основании его работ, начатых еще в 1950-х гг., в 1970 г. по решению советского правительства в Акустическом институте им. Н.Н. Андреева была сформирована группа исследователей по научным разработкам применения ультразвука, в том числе в онкологии. Этой группой разработаны методы измерения интенсивности акустического воздействия в тканях, а также контроля изменений в них температуры и в целом повышения эффекта ультразвуковой кавитации [17].

После краткого перерыва эти работы были возобновлены и активно продолжаются в настоящее время. Фактическим примером может служить лаборатория промышленного и медицинского ультразвука на кафедре акустики физического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (руководители лаборатории – Олег Александрович Сапожников и Вера Александровна Хохлова). Одним из главных направлений ее работы является изучение мощного фокусированного ультразвука, в том числе в терапии и неинвазивной хирургии [18]. В 2019 г. сотрудник лаборатории Леонид Рафаилович Гаврилов как один из основоположников развития терапевтического ультразвука получил престижную награду за пионерские исследования в этой области от Международного общества по терапевтическому ультразвуку (International Society for Therapeutic Ultrasound, ISTU) и Европейского общества по фокусированному ультразвуку (European Focused Ultrasound Charitable Society, EUFUS) [19, 20]. Кроме того, несомненный приоритет отечественных исследователей в данном направлении медицинской науки в 2023 г. был отмечен знаковым международным событием. За вклад в междисциплинарные исследования в области биомедицинской и физической акустики доктор физико-математических наук В.А. Хохлова была удостоена

престижной почетной награды Американского акустического общества (Acoustical Society of America, ASA) – Серебряной медали Рэля–Гельмгольца. Этой наградой авторитетное сообщество акустиков отметило многолетние успешные исследования Веры Александровны и ее единомышленников по использованию нелинейно-акустических эффектов, в том числе в клинической онкологии [21].

В заключении данного раздела статьи хотелось бы сослаться на пророчество знаменитого французского философа и медика Нострадамуса (1503–1566), который в одном из своих многочисленных (и иногда совпадающих с действительностью) предсказаний высказал предположение о том, что звуковые волны убьют рак в период с 1992 по 1998 гг. Предсказание носит мистический характер, однако нельзя не учитывать то обстоятельство, что действительно именно в это время на нашей планете отмечался своего рода бум по применению фокусированного ультразвука в лечении ЗНО [22, 23].

HIFU-терапия / HIFU therapy

Методические аспекты

В процессе неинвазивной ультразвуковой абляции энергия фокусированного ультразвука доставляется непосредственно в намеченный объем. Так как единичный очаг поражения фокусированным ультразвуком ограничивается несколькими миллиметрами (в поперечнике), необходимо смещать зону фокуса, располагая участки абляции один за другим, до тех пор, пока не будет открыт весь первоначально обрабатываемый срез. Затем оператор приступает к следующему срезу, пока таким образом не будет пролечен весь объем опухоли.

Следует подчеркнуть, что подобная методика абляции является более эффективной по сравнению с другими видами термического воздействия на опухолевую ткань (радиочастотным, криомикроволновым, лазерным интерстициальным), при использовании которых распределение энергии происходит неравномерно, а ее максимальная концентрация наблюдается вокруг аппликатора или деструктора. Таким образом, периферические отделы опухоли, удаленные от аппликатора, вводимого, в частности, в ее центр, могут оказаться адекватно не пролеченными и являться в последующем потенциальным источником (основой) развития рецидива заболевания.

Физические основы

Повреждающее действие HIFU базируется на трех основных механизмах [24–32]. Первый и основной – это механизм термической абляции. Ультразвук высокой энергии обладает уникальным

свойством проникать через здоровые ткани, не повреждая их, однако при фокусировке за счет линзы излучателя в небольшой зоне опухолевого очага вызывается моментальное (в течение одной доли секунды) повышение температуры практически до 90 °С, чего вполне достаточно для развития коагуляционного некроза. Таким образом, возникает очаг повреждения и некроза. При этом поверхностные и окружающие очаг ткани остаются в целом интактными. Способность ультразвука вызывать некроз в опухоли, расположенной на значительном расстоянии от источника ультразвука, позволяет считать ультразвуковую абляцию методом неинвазивного хирургического лечения.

Вторым механизмом (к сожалению, менее предсказуемым и управляемым) является акустическая кавитация, приводящая к тканевому некрозу в результате действия механического и термического стресса. Наличие кавитации зависит от длины импульса, его частоты и интенсивности [33]. Вероятность подобного явления не существует при воздействии диагностического ультразвука, но при применении HIFU этот фактор, несомненно, должен учитываться.

Повреждение сосудов опухоли, имеющее место в процессе ультразвуковой абляции, – третий механизм повреждения ткани [28–32]. HIFU-воздействие вызывает прямое повреждение сосудов, питающих опухоль, тем самым прекращая подачу кислорода и нарушая трофику ткани опухоли.

В принципе невозможно вычленивать хотя бы один из этих механизмов из общего эффекта ультразвуковой абляции, и все они действуют в указанном объеме одновременно. В целом коагуляционный некроз, вызванный HIFU, обусловлен суммарным биологическим эффектом тепловое воздействие, кавитации и разрушения сосудов опухоли. Следует отметить, что наблюдаемые изменения опухолевой ткани после воздействия HIFU связаны с появлением зоны гомогенного некроза [34]. При этом граница между зоной некроза и здоровой тканью органа обычно достаточно четкая, а зона перехода составляет всего несколько клеток.

В целом, как правило, объем некротизированных тканей после проведенного ультразвукового воздействия совпадает с объемом первичной опухоли. Однако по канонам онкологии, для того чтобы проведенная HIFU-терапия была как можно более абластичной, необходимо дополнительно «перекрыть» зону опухоли по крайней мере на 1 см, учитывая возможный ее инвазивный рост. Поэтому зона абляции включает саму опухоль и зону по ее периферии, состоящую из нормальной, неопухолевой ткани. Впоследствии (обычно в течение 7 дней после хирургической процедуры) развивается воспалительный ответ, который включает

миграцию полиморфноядерных лейкоцитов глубоко в зону очага поражения и сопровождается образованием грануляций, содержащих незрелые фибробласты и формирующиеся новые капилляры по периферии зоны некроза [35]. Затем, в течение примерно 2 нед после ультразвуковой абляции, периферическая часть пролеченной зоны замещается пролиферирующей фиброзной тканью.

Несмотря на то что до настоящего времени процесс репарации пока еще окончательно досконально не изучен, морфологические исследования показывают постепенное сморщивание ткани в пролеченном объеме и замещение ее некротического компонента фиброзной тканью. Ранее предполагалось, что разрушающая сила HIFU и возникающая в процессе лечения кавитация могут в какой-то мере способствовать опухолевой диссеминации. Это вроде бы достаточно логичное предположение неоднократно проверялось, однако окончательное заключение по этому вопросу, с нашей точки зрения, сделали в свое время G. Oosterhof et al. в эксперименте на мышах с привитым раком простаты (AT-6 Dunning R 3327), характеризующимся очень высокой способностью к метастазированию [36]. В эксперименте не было выявлено разницы в уровне метастазирования между контрольной группой и группой животных, пролеченных с помощью HIFU-воздействия. Следует подчеркнуть, что для чистоты эксперимента мыши контрольной группы были также выбриты, уложены в соответствующее положение, получили такую же анестезию, что и мыши, которым была проведена ультразвуковая абляция.

Эти экспериментальные данные были впоследствии блестяще подтверждены результатами клинического исследования F. Wu et al., которые, несмотря на то что гематогенное метастазирование является одним из основных путей распространения опухоли в организме пациента, не установили увеличения количества циркулирующих опухолевых клеток в группе онкологических пациентов с солидными ЗНО, пролеченных с помощью HIFU [37]. Авторы сделали вывод о том, что данное обстоятельство, возможно, обусловлено повреждающим действием HIFU на сосуды опухоли с сопутствующим их тромбозом, который препятствует последующей опухолевой диссеминации. В другом клиническом исследовании, реализованном этими же авторами, после проведения HIFU-абляции не было выявлено дальнейшего роста уже имеющихся на момент ее проведения метастазов ЗНО в почки [38]. Таким образом, можно высказать предположение о наличии очень важного преимущества ультразвуковой абляции перед любой другой инвазивной процедурой, заключающегося в том, что она не увеличивает риск развития процесса метастазирования.

Безопасность проведения

Что касается безопасности проведения HIFU-терапии, хотелось бы сослаться на одну из весьма солидных и значимых, с нашей точки зрения, исследовательских работ L. Zhang et al., которая включала, в частности, долгосрочные наблюдения за большой группой пациентов с опухолями печени, расположенными в непосредственной близости к магистральным сосудам, пролеченных с помощью HIFU-воздействия [39]. Авторы оценивали возможные отдаленные последствия применения HIFU-терапии на нижнюю полую вену, основные ветви печеночной вены, а также воротную вену и ее основные ветви, учитывая тот факт, что расстояние между опухолью и основным кровеносным сосудом составляло менее 1 см [39].

В данном исследовании в течение 7 лет наблюдали за 39 пациентами после HIFU-абляции 42 опухолей печени, размер каждой из которых в наибольшем измерении составлял $7,4 \pm 4,3$ см. Средний возраст больных составил 53,2 года (диапазон 25–77 лет). У 37 участников было одиночное поражение, у 1 – два и у 1 – три метастатических очага. Среди 42 пролеченных опухолей 25 прилегли к одному кровеносному сосуду, 14 – к двум, 2 – к трем и 1 – к четырем. В целом 21 из 42 опухолей была удалена полностью, тогда как остальные – более чем на 50% своего объема после одного сеанса HIFU-терапии. Весьма показательно, что после $23,8 \pm 17,2$ мес наблюдения ни у одного пациента не наблюдалось какого-либо повреждения стенки кровеносных сосудов [39].

Таким образом, HIFU-терапия позволила добиться полного некроза опухоли, даже если опухолевый очаг располагался рядом с основными кровеносными сосудами печени. На основании проведенного исследования можно констатировать, что по результатам краткосрочных и долгосрочных наблюдений HIFU-терапия безопасна в использовании для абляции опухолей, в том числе и прилегающих к магистральным сосудам. Это обстоятельство выгодно отличает метод ультразвуковой абляции от других малоинвазивных методов локального лечения, в случае которых близость расположения опухоли к крупным сосудистым стволам является, в принципе, противопоказанием к практическому применению [39].

Клиническое применение

Существует три основные категории устройств HIFU для клинического применения, включая экстракорпоральные, интерстициальные и трансректальные. Экстракорпоральные зонды используются для воздействия на опухолевые очаги через кожу, трансректальные инструменты предназначены для лечения опухолей предстательной железы, рака прямой кишки, влагалища, шейки или тела

матки, а интерстициальные устройства применяются для лечения опухолей пищевода и желчевыводящих путей.

Следует подчеркнуть, что весьма важным компонентом адекватного проведения HIFU-терапии является метод визуализации в режиме реального времени в ходе терапевтической процедуры, необходимый для обеспечения безопасности и эффективности проводимого лечения. Основные способы визуализации, которые используются для мониторинга HIFU-терапии, – это сонография (USgHIFU) и магнитно-резонансная томография (MRlgHIFU). Ультразвук – самый дешевый и доступный метод визуализации, обеспечивающий изображение в реальном времени, используя ту же форму энергии, которая применяется и для лечения. В то же время HIFU-терапия под МР-контролем (MR-HIFU) имеет целый ряд дополнительных преимуществ по сравнению с USgHIFU, включая получение наилучшего качества изображения анатомических деталей и возможность проводить термометрию во время сеансов термоабляции [40].

Последние достижения в области HIFU-терапии увеличили ее популярность в клиническом применении. Достигнуты многообещающие результаты в лечении различных ЗНО, включая рак поджелудочной железы, предстательной железы, печени, почки, молочной железы, костей и др. [41–49]. Отметим, что основной контингент онкологических больных, которым на сегодняшний день может быть рекомендовано проведение HIFU-терапии, а также современные результаты реализации HIFU-терапии при основных локализациях ЗНО уже весьма подробно и досконально рассмотрены в отечественной статье Л.И. Москвичевой [50].

Наконец, еще раз вспомним не поддающееся до конца здравому осмыслению пророчество великого Нострадамуса, предсказавшего в XVI веке бурное развитие HIFU-терапии именно в наши дни, которое нашло удивительное, но неоспоримое подтверждение.

Заключение / Conclusion

Решение о том, следует ли применять HIFU в качестве стандартного клинического метода лечения, зависит от следующих факторов: достижение эффективного клинического результата, практическая осуществимость, наличие соответствующего терапевтического оборудования, приложенные усилия и финансовые затраты. Кроме того, технология HIFU может быть усовершенствована за счет использования контрастных веществ с микропузырьками или переноса генов или лекарств для будущих применений HIFU в онкологии. При этом технология HIFU должна постоянно контролироваться и тестироваться для обеспечения безопасности и качества ее проведения.

В связи с тем, что клиническое применение HIFU в настоящее время продолжает постоянно расширяться, необходимо совершенствовать HIFU-терапию, чтобы сделать данный метод противоопухолевого лечения более распространенным и востребованным. Нынешние клинические результаты весьма обнадеживают, а несколько продолжающихся исследований предоставят еще больше клинических данных, которые будут важны для безопасного и эффективного использования HIFU для лечения ЗНО, в том числе в качестве метода доставки генетического материала или лекарств в опухолевые клетки. Перспективными видами онкологического применения биоэффектов HIFU-терапии являются также жидкая биопсия (для обеспечения высвобождения биомаркеров рака), лизис тромбов и целевая сосудистая окклюзия.

Поскольку исследования безопасности и эффективности HIFU-терапии проводятся во всем мире, регулярное внедрение данного метода противоопухолевого лечения должно сопровождаться тщательным мониторингом его результатов при терапевтическом воздействии на различных стадиях ЗНО, а также при клинической необходимости использовать дополнительные специфические методы лечения. Кроме того, необходимо улучшать и корректировать биологические приложения, опосредованные реализацией HIFU.

В целом, несмотря на то что широкий спектр терапевтических возможностей HIFU-терапии пока еще находится на относительно ранних стадиях развития, метод располагает большим клиническим потенциалом в области современной онкологической неинвазивной неионизирующей противоопухолевой терапии под визуальным контролем.

Литература [References]

- Pennes HH. Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm. *J Appl Physiol* 1948; 1: 93–122. <https://doi.org/10.1152/jappl.1948.1.2.93>.
- Vogl TK, Helmlinger TJ, Mack MG, Reiser MF (Eds). *Percutaneous tumor ablation in medical radiology*. Springer; 2008: 258 pp.
- Kennedy JE, ter Haar GR, Cranston D. High intensity focused ultrasound: surgery of the future? *Brit J Radiol*. 2003; 76(909): 590–9. <https://doi.org/10.1259/bjr/17150274>.
- Cartwright JH, González DL, Piro O. Pitch perception: a dynamic systems perspective. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(9): 4855–9. <https://doi.org/10.1073/pnas.081070998>.
- Dunn PM. Aristotle (384–322 BC): philosopher and scientist of ancient Greece. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006; 91(1): F75–7. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.074534>.
- Gitter AH. A short history of hearing research. I. *Antiquity Laryngorhinootologie*. 1990; 69(8): 442–5 (in German). <https://doi.org/10.1055/s-2007-998226>.
- Trépardoux F. Denis Ballière (1729–1800). *Rev Hist Pharm*. 2002; 50(334): 291–302 (in French). <https://doi.org/10.1055/s-2007-998226>.
- Griffin DR. *Listening in the dark: the acoustic orientation of bats and men*. Yale University Press; 1958: 413 pp.
- Wood RV, Loomis AL. The physical and biological effects of high-frequency sound waves of high intensity. *Philos Mag*. 1927; 4(22): 417–36.
- Lynn JG, Zwemer RL, Cheek AJ, Miller AE. A new method for generating and using focused ultrasound in experimental biology. *J Gen Physiol*. 1942; 26(2): 179–93. <https://doi.org/10.1085/jgp.26.2.179>.
- Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, Brennan JF. Localized selective lesions of the central nervous system caused by ultrasound. *Am J Phys Med*. 1955; 34(3): 413–23. <https://doi.org/10.1126/science.122.3168.517>.
- Hynynen K, Colucci V, Chung A, Jolesz F. Noninvasive arterial occlusion using MRI-guided focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1996; 22(8): 1071–7. <https://doi.org/10.1126/science.122.3168.517>.
- First brain clinical trial. Available at: https://www.fusfoundation.org/the-technology/timeline-of-focused-ultrasound/first-brain-clinical-trial/?_x_tr_sl&_x_tr_tl&_x_tr_hl (accessed 11.08.2024).
- First focused ultrasound pediatric brain tumor clinical trial begins. Available at: https://www.fusfoundation.org/the-technology/timeline-of-focused-ultrasound/first-focused-ultrasound-pediatric-brain-tumor-clinical-trial-begins/?_x_tr_sl&_x_tr_tl&_x_tr_hl (accessed 11.08.2024).
- Meng Y, Pople CB, Suppiah S, et al. MR-guided focused ultrasound liquid biopsy enriches circulating biomarkers in patients with brain tumors. *Neuro Oncol*. 2021; 23(10): 1789–97. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab057>.
- Буров А.К. Ультразвуковые колебания высокой интенсивности для воздействия на злокачественные опухоли животных и человека. Доклады Академии наук СССР. 1956; 106: 239–41. [Burov AK. High intensity ultrasonic vibrations for exposure to malignant tumors of animals and humans. *Doklady Akademii nauk SSSR*. 1956; 106: 239–41 (in Russ).]
- Розенберг Л.Д. Фокусирующие излучатели ультразвука. В кн.: Розенберг Л.Д. (ред.) Физика и техника мощного ультразвука. Т. 1. М.: Наука; 1967: 149–206. [Rozenberg LD. Focusing ultrasound transducers. In: Rozenberg LD (Ed). *Physics and technique of powerful ultrasound*. Vol. 1. Moscow: Nauka; 1967: 149–206 (in Russ).]
- Лаборатория медицинского и промышленного ультразвука. URL: <http://limu.msu.ru> (дата обращения 01.11.2023). [Laboratory for Industrial and Medical Ultrasound. Available at: <http://limu.msu.ru> (accessed 01.11.2023).]
- Гаврилов Л.Р. Фокусированный ультразвук высокой интенсивности в медицине. М.: Фазис; 2013: 567–649. [Gavrilov LR. *Focused ultrasound of high intensity in medicine*. Moscow: Fazis; 2013: 567–649 (in Russ).]
- Gavrilov LR., Hand JW. *High-power ultrasound phased arrays for medical applications*. Nova Science Publishers; 2014: 200 pp.
- В.А. Хохловой присуждена Серебряная медаль Рэля–Гельмгольца. *Акустический журнал*. 2023; 69(4): 506. <https://doi.org/10.31857/S0320791923350010>.

- [VA Khokhlova was awarded the Rayleigh–Helmholtz Silver Medal. *Akustičeskij žurnal*. 2023; 69(4): 506 (in Russ). <https://doi.org/10.31857/S0320791923350010>.]
22. Авадяева Е.Н., Зданович Л.И. Нострадамус: взгляд сквозь столетия. Центурии. М.: Букмэн; 1999: 393 с. [Avadyaeva EN, Zdanovich LI. Nostradamus: a look through the centuries. Centuries. Moscow: Bukmen; 1999: 393 pp (in Russ).]
 23. Булат В.В. Нострадамус глазами исторической науки. СПб.: Нестор-История; 2019: 160 с. [Bulat VV. Nostradamus through the eyes of historical science. Saint Petersburg: Nestor-Istoriya; 2019: 160 pp (in Russ).]
 24. Hill CR, Rivens I, Vaughan M, et al. Lesion development in focused ultrasound surgery: a general model. *Ultrasound Med Biol*. 1994; 20(3): 259–69. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)90066-3](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)90066-3).
 25. Vaughan M, ter Haar G, Hill CR, et al. Minimally invasive cancer surgery using focused ultrasound: a pre-clinical, normal tissue study. *Br J Radiol*. 1994; 67(795): 267–74. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-67-795-267>.
 26. Maris H, Balibar S. Negative pressures and cavitation in liquid helium. *Physics Today*. 2000; 53(2): 29–32. <https://doi.org/10.1063/1.882962>.
 27. Clement GT. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasonics*. 2004; 42(10): 1087–93. <https://doi.org/10.1016/j.ultras.2004.04.003>.
 28. Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28(4): 535–42. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(01\)00515-4](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(01)00515-4).
 29. Delon-Martin C, Vogt C, Chignier E, et al. Venous thrombosis generation by means of highintensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1995; 21(1): 113–9. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(94\)00095-6](https://doi.org/10.1016/0301-5629(94)00095-6).
 30. Rivens BH, Rowland II, Denbow M, et al. Vascular occlusion using focused ultrasound surgery for use in fetal medicine. *Eur J Ultrasound*. 1999; 9(1): 89–97. [https://doi.org/10.1016/s0929-8266\(99\)00008-7](https://doi.org/10.1016/s0929-8266(99)00008-7).
 31. Hynynen K, Chung A, Colucci V, et al. Potential adverse effects of high-intensity focused ultrasound exposure on blood vessels in vivo. *Ultrasound Med Biol*. 1996; 22(2): 193–201. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(95\)02044-6](https://doi.org/10.1016/0301-5629(95)02044-6).
 32. Vaezy S, Martin R, Kaczowska P, et al. Use of high-intensity focused ultrasound to control bleeding. *J Vasc Surg*. 1999; 29(3): 533–42. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70282-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70282-x).
 33. Hynynen K. The threshold for thermally significant cavitation in dogs' thigh muscle in vivo. *Ultrasound Med Biol*. 1991; 17(2): 157–69. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(91\)90123-e](https://doi.org/10.1016/0301-5629(91)90123-e).
 34. Wu F, Chen WZ, Bai J, et al. Pathological changes in human malignant carcinoma treated with high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2001; 27(8): 1099–106. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(01\)00389-1](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(01)00389-1).
 35. Chen L, Rivens I, ter Haar GR, et al. Histological changes in rat liver tumours treated with highintensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1993; 19(1): 67–74. [https://doi.org/10.1016/0301-5629\(93\)90019-k](https://doi.org/10.1016/0301-5629(93)90019-k).
 36. Oosterhof GO, Cornel EB, Smits GA, et al. Influence of high-intensity focused ultrasound on the development of metastases. *Eur Urol*. 1997; 32(1): 91–5. <https://doi.org/10.1159/000480887>.
 37. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Circulating tumor cells with solid malignancy treated by highintensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2004; 30(4): 1217–22. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2003.12.004>.
 38. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Preliminary experience using high intensity focused ultrasound for the treatment of patients with advanced stage renal malignancy. *J Urol*. 2003; 170(6 Pt 1): 2237–40. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000097123.34790.70>.
 39. Zhang L, Zhu H, Jin C, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU): effective and safe therapy for hepatocellular carcinoma adjacent to major hepatic veins. *Eur Radiol*. 2009; 19(2): 437–45. <https://doi.org/10.1007/s00330-008-1137-0>.
 40. Trumm CG, Napoli A, Peller M, et al. MR-guided focused ultrasound. Current and future applications. *Radiologe*. 2013; 53(3): 200–8 (in German). <https://doi.org/10.1007/s00117-012-2417-x>.
 41. Uchida T, Tomonaga T, Kim H, et al. Improved outcomes with advancements in high intensity focused ultrasound devices for the treatment of localized prostate cancer. *J Urol*. 2015; 193(1): 103–10. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.07.096>.
 42. Sabel MS. Nonsurgical ablation of breast cancer: future options for small breast tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2014; 23(3): 593–60. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2014.03.009>.
 43. Chen L, Wang K, Chen Z, et al. High intensity focused ultrasound ablation for patients with inoperable liver cancer. *Hepatogastroenterology*. 2015; 62(137): 140–3.
 44. Klatte T, Kroeger N, Zimmermann U, et al. The contemporary role of ablative treatment approaches in the management of renal cell carcinoma (RCC): focus on radiofrequency ablation (RFA), high-intensity focused ultrasound (HIFU), and cryoablation. *World J Urol*. 2014; 32(3): 597–605. <https://doi.org/10.1007/s00345-014-1284-7>.
 45. Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(44): 16480–8. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i44.16480>.
 46. Yu W, Tang L, Lin F, et al. High-intensity focused ultrasound: Noninvasive treatment for local unresectable recurrence of osteosarcoma. *Surg Oncol*. 2015; 24(1): 9–15. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2014.10.001>.
 47. Wang G, Zhou D. Preoperative ultrasound ablation for borderline resectable pancreatic cancer: a report of 30 cases. *Ultrason Sonochem*. 2015; 27: 694–702. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.029>.
 48. Li CX, Xu G., Jiang ZY, et al. Analisis of clinical effect of highintensity focused ultrasound on liver cancer. *World J Gastroenterol*. 2004; 10(15): 2201–4. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i15.2201>.
 49. Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: treatment with high-intensity focused ultrasound ablation 159 combined with transcatheter arterial embolization. *Radiology*. 2005; 235(2): 659–67. <https://doi.org/10.1148/radiol.2352030916>.
 50. Москвичева Л.И. Применение HIFU-терапии в онкологии (2000–2023 гг.). *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022; 11(1): 64–74. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221101164>. [Moskvicheva LI. Application of HIFU therapy in oncology (2000–2021). *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2022; 11(1): 64–74 (in Russ). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221101164>.]