

В. А. Хохлова<sup>1, 2</sup>, П. Б. Росницкий<sup>1</sup>, С. А. Цысарь<sup>1</sup>, С. В. Буравков<sup>3</sup>, О. А. Сапожников<sup>1, 2</sup>,  
М. М. Карзова<sup>1</sup>, Т. Д. Хохлова<sup>2</sup>, А. Д. Максвелл<sup>2, 4</sup>, Н. М. Гайфуллин<sup>3, 5</sup>, А. В. Кадрев<sup>5</sup>,  
Д. А. Охоботов<sup>3, 5</sup>, А. А. Камалов<sup>3, 5</sup>, Д. Р. Шейд<sup>2, 4</sup>

## НОВЫЙ МЕТОД НЕИНВАЗИВНОГО МЕХАНИЧЕСКОГО РАЗРУШЕНИЯ ОПУХОЛЕЙ ПРОСТАТЫ С ПОМОЩЬЮ ИМПУЛЬСНОГО ФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА

<sup>1</sup> Физический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; <sup>2</sup> Центр промышленного и медицинского ультразвука, Университет шт. Вашингтон; Сиэтл, США; <sup>3</sup> Факультет фундаментальной медицины МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; <sup>4</sup> Факультет урологии, Университет шт. Вашингтон; Сиэтл, США; <sup>5</sup> Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия

Автор для связи: В. А. Хохлова — д.ф.-м.н., доцент кафедры акустики физического факультета МГУ им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: vera@acs366.phys.msu.ru

*Цель исследования:* показать принципиальную возможность неинвазивного механического разрушения тканей простаты человека методом гистотрипсии с кипением с помощью высокомоощного импульсного фокусированного ультразвука.

*Материалы и методы.* Сконструирована ультразвуковая установка для получения локализованных механических разрушений в образцах биологической ткани *ex vivo* под УЗ-контролем. Проведена серия экспериментов по созданию однофокусных малых (с объемом не более 2 мм<sup>3</sup>) разрушений и одного крупного (более 50 мм<sup>3</sup>) в образцах ткани простаты *ex vivo*. Часть образцов (*n*=2) после облучения была разрезана для визуализации разрушений, другие образцы подвергнуты гистологическому исследованию.

*Результаты.* При облучении образцов мощными импульсами фокусированного ультразвука под УЗ-контролем в В-режиме в таргетной зоне появлялся участок повышенной эхогенности вследствие генерации парогазовых пузырьков. После воздействия определялись мелкие и крупные участки разрушений в виде полостей, заполненных жидкой суспензией разрушенной ткани. Гистологический анализ подтвердил деструкцию ткани простаты на субклеточные фрагменты в области фокуса.

*Заключение.* Проведенные пилотные эксперименты показали принципиальную возможность использования метода гистотрипсии с кипением в качестве неинвазивного способа лечения заболеваний простаты.

*Ключевые слова:* рак простаты, аденома простаты, HIFU, ультразвук, гистология, неинвазивная хирургия, гистотрипсия

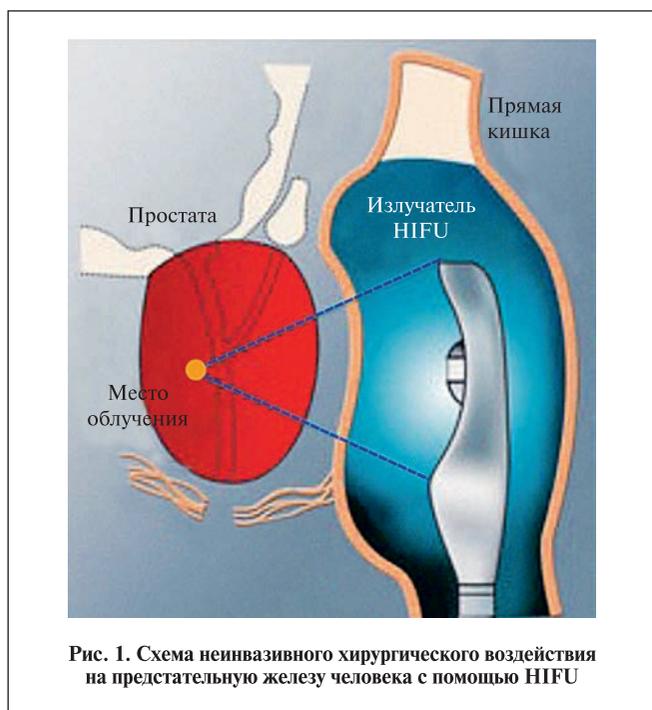
*Для цитирования:* Хохлова В.А., Росницкий П.Б., Цысарь С.А., Сапожников О.А., Карзова М.М., Буравков С.В., Хохлова Т.Д., Максвелл А.Д., Гайфуллин Н.М., Кадрев А.В., Охоботов Д.А., Камалов А.А., Шейд Д.Р. Новый метод неинвазивного механического разрушения опухолей простаты с помощью импульсного фокусированного ультразвука. *Урология*, 2019;6:67–73  
*Doi:* <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.6.67-73>

**Введение.** Малоинвазивные методы, альтернативные традиционному хирургическому вмешательству, лечения доброкачественной гиперплазии и онкологических заболеваний предстательной железы прочно заняли место в арсенале современного уролога. Тем не менее, специфичность показаний и противопоказаний к использованию данных методов, а также высокая стоимость оборудования и подготовки специалистов существенно ограничивают их клиническое использование. В связи с этим минимально инвазивные методы лечения заболеваний простаты, характеризующиеся локальным воздействием на таргетные участки, такие как криохирургия, брахитерапия, дистанционная лучевая терапия, по-прежнему вызывают значительный интерес у клиницистов.

Одним из таких активно развивающихся полностью неинвазивных методов является облучение опухолевых тканей фокусированным ультразвуком высокой интенсивности (HIFU — High Intensity Focused Ultrasound). Механизм действия HIFU состоит в термической абляции, которая применяется для лечения различных доброкачественных

и злокачественных опухолей, включая миому матки [1], рак предстательной железы [2], опухоли почек [3], печени [4], заболеваний мозга [5], а также некоторых видов метастатического поражения костей скелета [6].

Воздействие на ткани простаты мощным ультразвуковым пучком обычно осуществляется трансректально, с фокусировкой на опухолевом очаге (рис. 1). В фокусе излучателя, где интенсивность ультразвукового поля максимальна, происходит поглощение энергии ультразвука, что вызывает локальный нагрев ткани выше 60°C и термический коагуляционный некроз. Размеры каждого такого разрушения относительно невелики, порядка размеров рисового зерна, однако путем перемещения фокуса можно разрушить патологический очаг объемом до нескольких кубических сантиметров. Данный хирургический метод уже более 20 лет используется в научно-исследовательских и клинических центрах по всему миру и с его помощью пролечено более 70 тыс. человек [7]. Полученный опыт подробно освещен в медицинской литературе, а также суммирован в ряде содержательных обзоров [2, 8–11].



**Рис. 1.** Схема неинвазивного хирургического воздействия на предстательную железу человека с помощью HIFU

Например, в обзоре, основанном на результатах наблюдений за 625 пациентами с локализованным раком простаты, проходивших фокальную терапию с использованием HIFU в ряде ведущих европейских клиник, указаны показатели 5-летней безрецидивной, безметастатической, раковоспецифической и общей выживаемости, составившие 88, 98, 100 и 99 % соответственно [12].

Несмотря на несомненные достоинства метода традиционного трансректального HIFU с термоабляцией, при его клиническом использовании был выявлен ряд недостатков. Во-первых, тепловой режим воздействия приводит к относительно медленному нагреванию заданного объема ткани и сопровождается диффузией тепла вокруг патологического очага, что увеличивает вероятность сопутствующих повреждений мочевого сфинктера и нервно-сосудистых пучков. Это может стать причиной недержания мочи и сексуальной дисфункции [13]. Во-вторых, при тепловом нагреве практически невозможно осуществлять визуальный контроль лечения в режиме реального времени с помощью ультразвука, поскольку участок облучения, нагретый до температуры 60–80°C, не отличается от окружающих тканей при визуализации в В-режиме.

Таким образом, HIFU-терапия является методом с доказанной клинической эффективностью, при этом обладающим некоторыми недостатками, такими как ограниченность визуального контроля за воздействием в режиме реального времени и недостаточно точный контроль границы получаемого термического разрушения.

В наших предыдущих исследованиях был предложен альтернативный подход, названный гистотрипсией с кипением, основанный на механической дезинтеграции ткани с использованием ультразвука высокой амплитуды, который изучается в рамках грантовых проектов и договоров между Университетом штата Вашингтон в Сиэтле (UW) и Московским государственным университетом (МГУ) в России [14]. При применении традиционного термического HIFU используется непрерывный режим облучения ткани гармоническими волнами относительно невысокой интенсивности (характерная амплитуда давления в фокусе –

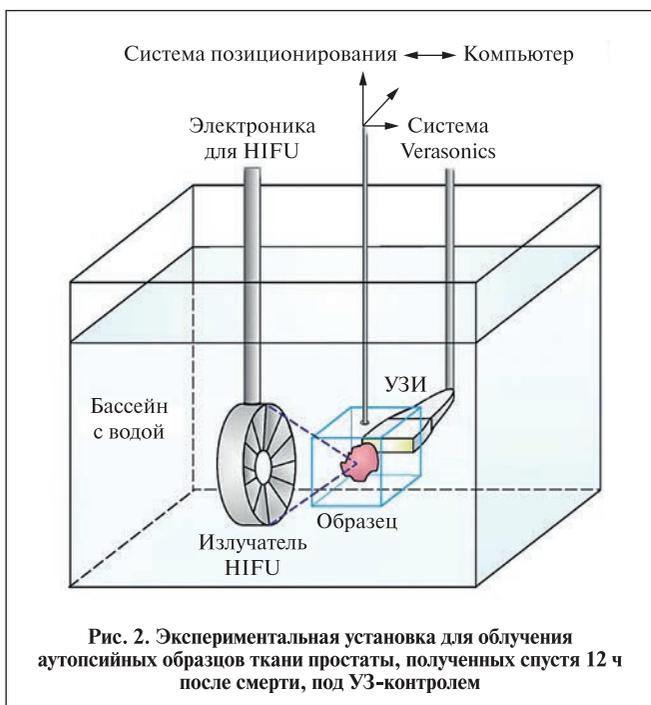
2–8 МПа) в течение нескольких секунд. В то же время метод гистотрипсии с кипением реализуется посредством облучения опухоли короткими (до 10 мс) и редкими (время повторения импульсов примерно в 100 раз больше их длительности), но очень мощными импульсами (пиковое давление больше 60 МПа), в профиле которых в целевой зоне за счет нелинейных эффектов формируются ударные фронты. Было показано, что такое воздействие приводит к механическому разрушению контролируемого объема ткани до состояния мелкодисперсной взвеси (суспензии) с фрагментами субклеточных размеров и резкой переходной зоной к неповрежденной ткани (менее 40 мкм) практически без проявления тепловых эффектов в зоне разрушения и вокруг нее. Кроме того, была показана специфическая чувствительность тканей к такому воздействию. Наименее чувствительными оказались ткани с наибольшим содержанием коллагена, такие как сосуды и соединительная ткань в зоне разрушения [15, 16]. Применительно к опухолям простаты это обеспечивает потенциальную возможность эвакуации продуктов разрушения путем попадания в мочеиспускательный канал через отверстия выводных протоков железок предстательной железы и значительное сокращение восстановительного периода после лечения.

Отметим, что исследования по механическому разрушению тканей простаты мощным импульсным ультразвуком проводились ранее в Мичиганском университете. Был разработан метод гистотрипсии с использованием кавитационного облака, на основе которого исследовалась возможность чрескожного воздействия на предстательные железы животных [17, 18], а также проведены успешные доклинические испытания по разрушению предстательной железы собак при облучении через переднюю брюшную стенку [19]. Тем не менее, при проведении клинических испытаний на созданной системе (VortX, Histosonics) значимых изменений в предстательной железе добиться не удалось. Сложность реализации такого чрескожного метода на человеке была связана с малым размером трансперинеального акустического окна при значительной глубине фокусировки. Это не позволило использовать излучатели с большим углом схождения, требуемые в данной технологии. Кроме того, необходимость использования очень высокой пиковой мощности преобразователя исключала трансректальное применение метода.

Протокол облучения для гистотрипсии с кипением по сравнению с гистотрипсией, основанной на образовании кавитационного облака, не предусматривает столь высоких пиковых мощностей ультразвукового излучателя (1–2 кВт в первом случае и более 10 кВт во втором), что приводит к менее жестким конструктивным требованиям. Преобразователь может быть более компактным и менее сфокусированным. Это делает гистотрипсию с кипением потенциально более пригодной для трансректального применения. В настоящее время ведутся работы по созданию доклинической установки для проведения таких исследований на собаках с использованием трансректального источника ультразвука [20].

**Целью данной работы** было показать принципиальную возможность неинвазивного механического разрушения тканей простаты человека методом гистотрипсии с кипением с помощью высокоомощного импульсного фокусированного ультразвука.

**Материалы и методы.** Экспериментальная установка по облучению образцов ткани предстательной железы человека показана на рис. 2. Облучение проводили в бассейне с дегазированной водой, по акустическим свойствам близкой



к мягким тканям человеческого тела и имеющей малый коэффициент поглощения ультразвука, что делает ее идеальной проводящей средой между излучателем и образцом. В качестве источника мощного сфокусированного ультразвука использовали фокусирующий пьезокерамический излучатель с частотой 1,5 МГц, фокусным расстоянием 56 мм, апертурой (поперечным размером) 73 мм и углом фокусировки 81° (штриховые линии на рис. 2). Излучатель был подключен к электронной системе для управления облучением, состоящей из генератора, усилителя мощных импульсов и персонального компьютера. Регулировка величины входного электрического напряжения на усилителе позволяла увеличивать или уменьшать пиковое давление в фокусе излучателя.

Аутопсийные образцы ткани предстательной железы человека были получены при вскрытии через 8–12 ч после внезапной смерти. Затем без какой-либо фиксации образцы были перенесены в 0,1 М фосфатный буфер для транспортировки к месту облучения. Перед облучением были визуально определены и отделены наиболее однородные участки простаты в стороне от мочеиспускательного канала. Отдельное внимание обращали на то, чтобы в случае невозможности их полного удаления участки семявыносящих протоков находились на периферии образца и не создавали помех прохождению ультразвука из-за оставшихся после вскрытия пузырьков воздуха. Далее отделенные участки простаты размером от 2 до 4 см дегазировали в буферном растворе в течение 1,5 ч при остаточном давлении 0,1 атм. После этого образец ткани переносили в 5%-ный раствор агара с температурой около 39°C. При остывании до температуры примерно 30°C раствор агара переходил в состояние плотного желе и фиксировал участок ткани простаты для облучения (рис. 3, а), не влияя на распространение ультразвуковой волны.

Образец ткани простаты, заключенный в гель из агара (см. рис. 3, а), помещали в держатель и крепили к трехмерной системе позиционирования, позволяющей контролируемо перемещать образец внутри бассейна с водой во всех направлениях относительно излучателя HIFU (см. рис. 2), тем самым смещать положение фокуса и создавать



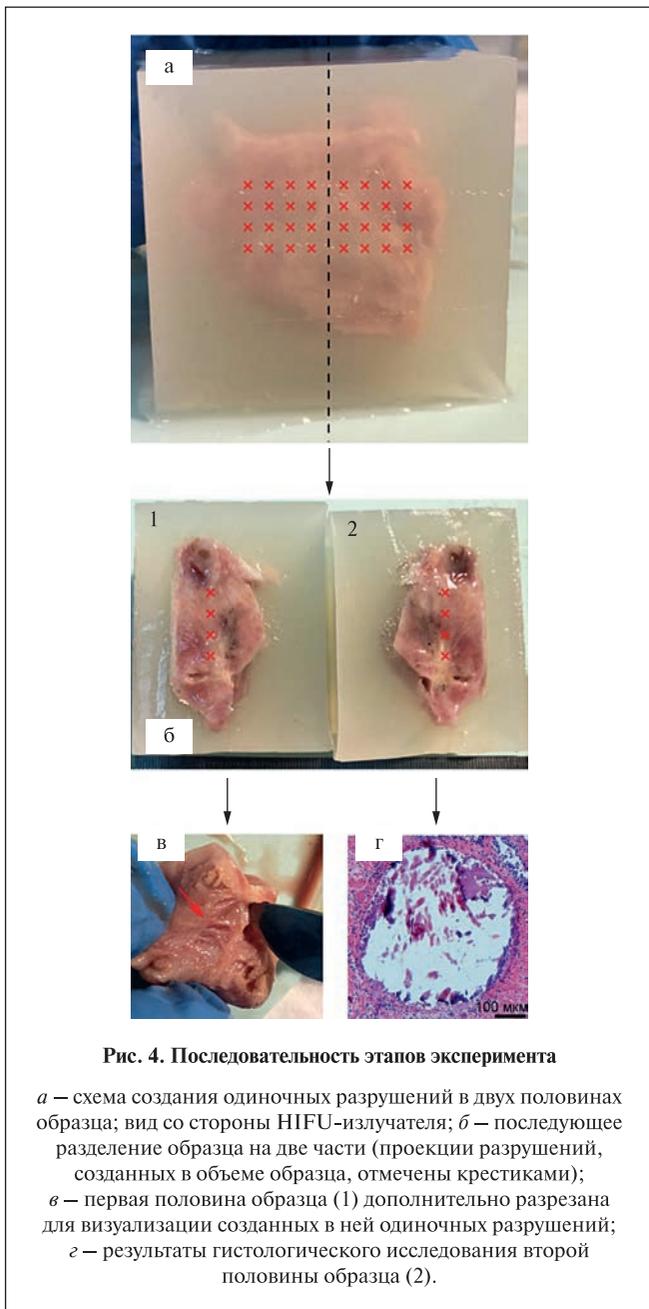
разрушения в разных точках образца под УЗ-контролем (рис. 3, б).

Было проведено облучение четырех образцов тканей от трех аутопсийных органов. После воздействия два образца были использованы для проведения гистологического исследования фокальной области облучения, два других образца были рассечены на две части по условно срединной линии с целью визуальной оценки полученного эффекта.

Для гистологического анализа образцы фиксировали в 10%-ном забуференном формалине, обезжовивали в возрастающих концентрациях спиртов и заключали в парафин. Дополнительно для сравнения отдельно был зафиксирован контрольный участок ткани простаты, не подвергнутый облучению. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином для оценки общей структуры, а также по Маллори на соединительную ткань и по Вейгерту с целью выявления эластических волокон.

**Результаты.** Первые эксперименты были направлены на определение параметров облучения, которые следует использовать для деструкции ткани простаты. В двух образцах были созданы одиночные очаги разрушения при использовании импульсов с различной длительностью, частотой следования и пиковой мощностью излучателя. При этом факт разрушения ткани определяли по появлению гиперэхогенного участка на ультразвуковом изображении при облучении (рис. 3, б) и визуально после рассечения образца. В ходе этих предварительных экспериментов был определен режим облучения, обеспечивший повторяемость получения разрушений: электрическое напряжение на излучателе – 240 В, длительность одного импульса – 5 мс, частота повторения импульсов – 2 Гц (2 импульса в 1 с), 200 импульсов на точку.

Один из образцов при наводке был условно разделен на две части (рис. 4, а). В каждой части было проведено облучение 16 точек на глубине около 7 мм внутри образца. При этом точки располагались на сетке размером 4×4 точки, а расстояние между соседними точками составляло 2 мм (рис. 4, а). Контроль процесса облучения образца (рис. 2) проводился при помощи линейного ультразвукового датчика L7-4, работающего в В-режиме под управлением исследовательской ультразвуковой системы с открытой архитектурой (V1, Verasonics, LTD., Kirkland, США) и расположенного на расстоянии 0,5–1,5 мм от образца. На рис. 3, б показано ультразвуковое изображение, полученное в данном эксперименте во время облучения. На снимке хорошо различимы неизменная ткань простаты по периферии образца



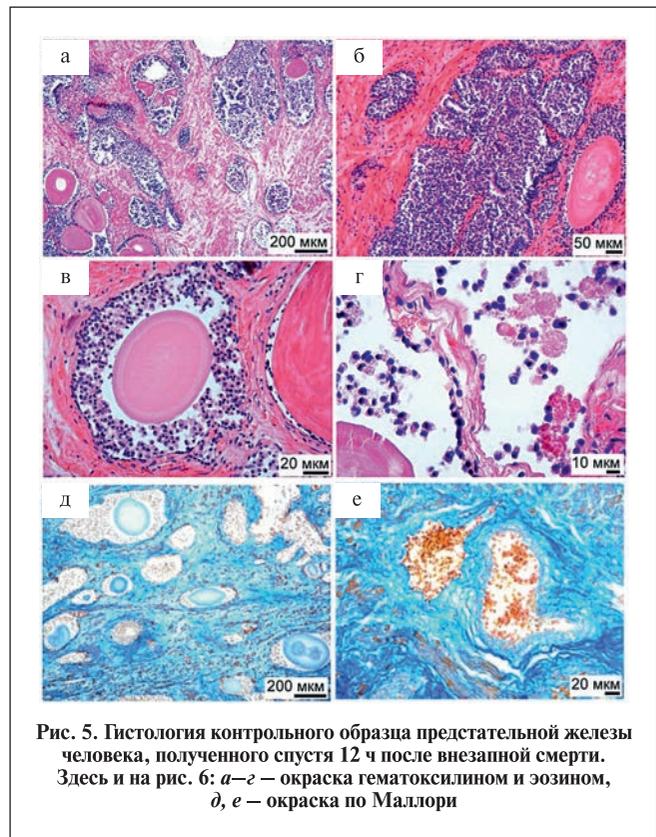
**Рис. 4. Последовательность этапов эксперимента**

*а* – схема создания одиночных разрушений в двух половинах образца; вид со стороны НИФУ-излучателя; *б* – последующее разделение образца на две части (проекции разрушений, созданных в объеме образца, отмечены крестиками); *в* – первая половина образца (1) дополнительно разрезана для визуализации созданных в ней одиночных разрушений; *г* – результаты гистологического исследования второй половины образца (2).

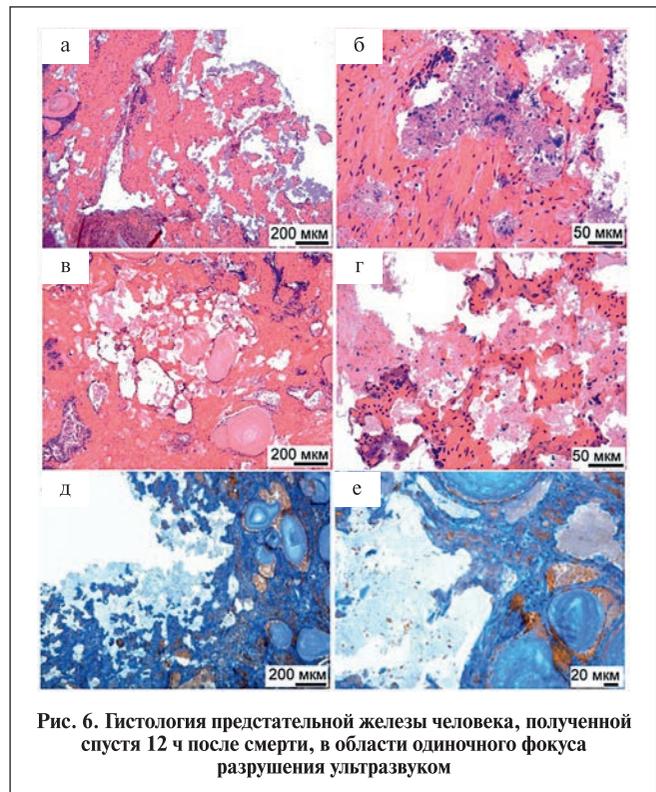
на фоне гипозоногенного геля из агара и гиперэхогенные паровые пузырьки в месте воздействия в центре образца.

После воздействия две половины были разделены между собой. Половина образца (1) была дополнительно рассечена вдоль вертикальной оси для визуализации созданных в ней однофокусных разрушений, положение которых отмечено на *рис. 4, б* крестиками. Эти разрушения хорошо видны на *рис. 4, в* в виде четырех насечек размером примерно 1×2 мм каждая. После облучения половину образца (2) использовали для проведения гистологического анализа (*рис. 4, г*).

На снимках контрольного участка простаты, представленных на *рис. 5*, отмечена гиперплазия эпителия трубчатальвеолярных желез. Внутри просвета виден накопленный секрет. Вокруг железистой ткани располагались гладкомышечные волокна с элементами соединительной ткани. При окраске по Маллори заметна нормальная структура желез и окружающей соединительной и мышечной ткани. Соединительная ткань окрашена в различные оттенки синего, гладкомышечные элементы и клетки крови в сосуде



**Рис. 5. Гистология контрольного образца предстательной железы человека, полученного спустя 12 ч после внезапной смерти. Здесь и на рис. 6: *а–г* – окраска гематоксилином и эозином, *д, е* – окраска по Маллори**



**Рис. 6. Гистология предстательной железы человека, полученной спустя 12 ч после смерти, в области одиночного фокуса разрушения ультразвуком**

(*рис. 5, в*) – в красно-коричневый цвет. В целом гистологическое исследование контрольного образца не выявило нарушений целостности клеток. При анализе участка простаты, находящегося в фокусе разрушения (*рис. 6*), выявлены существенные изменения. Основная масса разрушенной ткани удалилась при гистологической проводке, однако в оставшемся содержимом визуализировались



Рис. 7. Объемное разрушение в участке предстательной железы человека

неразрушенные ядра клеток. Слабое эозинфильное окрашивание свидетельствует о том, что основным содержимым фокуса разрушения является гомогенная субстанция из цитоплазматических остатков клеток. При окраске по Маллори на соединительную ткань ее фрагменты в фокусе повреждения обнаружены не были. Таким образом, ткань в области фокуса была разрушена на субклеточные фрагменты до состояния мелкодисперсной жидкой суспензии.

В данной группе одиночных разрушений гистологическое исследование подтвердило, что результатом воздействия ультразвуком в таргетной зоне является механическое разрушение ткани. Однако полученные разрушения (рис. 4, в) малы по размеру, их объем не превышает 2 мм<sup>3</sup>. Для создания разрушения большего размера один из образцов был облучен с использованием большего количества импульсов большей длительности. Фокус находился на глубине 5 мм внутри ткани простаты; облучение велось 900 импульсами длительностью 10 мс с частотой повторения 1 Гц при электрическом напряжении на излучателе 240 В. После рассечения образца разрушение было хорошо различимо визуально (рис. 7) и представляло собой полость объемом около 50 мм<sup>3</sup> в неповрежденной ткани простаты, из которой при рассечении вытекло жидкое розоватое и полупрозрачное содержимое.

**Обсуждение.** Результаты проведенных экспериментов *ex vivo* демонстрируют принципиальную возможность неинвазивного механического разрушения тканей простаты человека методом гистотрипсии с кипением под УЗ-контролем в режиме реального времени. Получено две серии одинаковых малых разрушений размером примерно 1×2 мм на двух образцах. Рассечение одного из них позволило наглядно визуализировать форму и размер разрушений. Гистологический анализ другого образца показал, что метод обеспечивает деструкцию ткани простаты на субклеточные фрагменты.

Еще в одном образце было получено разрушение с суммарным объемом около 50 мм<sup>3</sup>, которое было хорошо видно при визуальном изучении образца и представляло собой полость в неповрежденной ткани простаты, заполненную жидкостью. В процессе облучения за счет образования парогазовых пузырьков в ткани простаты при УЗ-контроле выявлялся отчетливый гиперэхогенный локус, соответствующий зоне воздействия. Через несколько минут после окончания процедуры эхогенность данной зоны менялась

на пониженную за счет деструкции ткани простаты и образования жидкой суспензии.

Полученные результаты показывают, что предложенный метод потенциально может преодолеть основные недостатки традиционного термического режима HIFU. Изменение эхогенности ткани простаты в зоне воздействия позволяет корректировать положение фокуса в режиме реального времени в отличие от традиционного термического HIFU. Еще одним преимуществом предлагаемой методики является подбор адекватной акустической мощности воздействия по появлению гиперэхогенного локуса в заданной точке. Кроме того, разрушение не сопровождается тепловыми эффектами и диффузией тепла, которая может нанести вред здоровью пациента в виде перегрева тканей вокруг фокуса.

Отметим, что результаты данной работы были получены в неблагоприятных условиях с точки зрения наличия в образцах пузырьков воздуха, препятствовавших прохождению ультразвука. Несмотря на то что перед погружением в жидкий раствор агар образцы проходили дегазацию в буферном растворе, при перемещении между растворами в образец успевал попадать воздух. Это стало причиной значительного ослабления интенсивности ультразвука в фокусе и требовало использования большего количества импульсов для достижения разрушения.

Данной проблемы можно избежать при использовании в эксперименте других гелей, компоненты которых растворимы в воде при комнатной температуре, в отличие от порошка агара, который растворяется только в кипящей воде. В таком случае дегазацию можно проводить непосредственно в растворе компонентов геля без переноса ткани из одного сосуда в другой. В последующих экспериментах планируется использовать раствор акриламида, который после добавления инициаторов полимеризации и сшивателя превращается в полиакриламидный гель при комнатной температуре.

**Заключение.** Использование метода гистотрипсии с кипением, основанного на механическом разрушении ткани, демонстрирует возможность узкофокусной деструкции ткани простаты с минимальным повреждающим воздействием на окружающие участки. Это позволяет надеяться на то, что в скором времени в арсенале клиницистов, занимающихся фокальной терапией и хирургией, появится новый альтернативный метод лечения заболеваний предстательной железы.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Dorenberg E.J. et al. Volumetric ablation of uterine fibroids using Sonalleve high-intensity focused ultrasound in a 3 Tesla scanner—First clinical assessment. *Minim. Invasive Therapy Allied Technol.* 2012;22(2);73–79.
2. Crouzet S., Chapelon J.Y., Rouvière O., Mege-Lechevallier F., Colombel M., Tonoli-Catez H., Martin X., Gelet A. Whole-gland ablation of localized prostate cancer with high-intensity focused ultrasound: oncologic outcomes and morbidity in 1002 patients. *Eur. Urol.* 2014;65(5);907–914.
3. Cranston D. A review of high intensity focused ultrasound in relation to the treatment of renal tumours and other malignancies. *Ultrason. Sonochem.* 2015;27;654–658.
4. Aubry J.F. et al. The road to clinical use of high-intensity focused ultrasound for liver cancer: Technical and clinical consensus. *J. Ther. Ultrasound.* 2013;1(1);1–7.
5. Elias W.J. et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *New Eng. J. Med.*, 2013;369;640–648.
6. Brown M.R.D., Farquhar-Smith P., William J.E., ter Haar G., deSouza N.M. The use of high-intensity focused ultrasound as a novel treatment for painful conditions – A description and narrative review of the literature. *Brit. J. Anaesth.* 2015;115(4);520–530.
7. Focused Ultrasound Foundation State of the Field Report. 2019;22.
8. Cordeiro E.R., Cathelineau X., Thüroff S., Marberger M., Crouzet S.,

- de la Rosette J. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for definitive treatment of prostate cancer. *BJU International*. 2012;110(9):1228–1242.
9. Uchida T. et al. High-intensity focused ultrasound therapy for prostate cancer. *International Journal of Urology*. 2012;19:187–201.
  10. Dickinson L. et al. A multi-centre prospective development study evaluating focal therapy using high intensity focused ultrasound for localized prostate cancer: The INDEX study. *Contemporary Clinical Trials*. 2013;36:68–80.
  11. Gelet A., Crouzet S., Rouvière O., Bratan F., Chapelon J.Y. Focal treatment of prostate cancer using Focal One device: pilot study results. *Journal of Therapeutic Ultrasound*. 2015;3(Suppl 1):O54.
  12. Guillaumier S. et al. A multicentre study of 5-year outcomes following focal therapy in treating clinically significant no metastatic prostate cancer. *Eur Urol*. 2018;74(4):422–429.
  13. Dickinson L., Arya M., Afzal N., Cathcart P., Charman S.C., Cornaby A., et al. Medium-term outcomes after whole-gland high-intensity focused ultrasound for the treatment of no metastatic prostate cancer from a multicentre registry cohort. *European Urology*. 2016;70(4):668–674.
  14. Khokhlova V.A., Fowlkes J.B., Roberts W.W., Schade G.R., Xu Z., Khokhlova T.D., Hall T.L., Maxwell A.D., Wang Y.N., Cain C.A. Histotripsy methods in mechanical disintegration of tissue: towards clinical applications. *Int J Hyperthermia*. 2015;31(2):145–162.
  15. Khokhlova V.A., Wang Y.N., Buravkov S.V., Maxwell A.D., Khokhlova T.D., Lin D.W., Sapozhnikov O.A., Bailey M.R., Schade G.R. Histological analysis of mechanical lesions induced by high intensity focused ultrasound in ex-vivo human and porcine kidneys. *Memoirs of the Faculty of Physics*. 2014;5:145343-1–145343-7. Russian (Хохлова В.А., Ванг Я.Н., Буравков С.В., Максвелл А.Д., Хохлова Т.Д., Лин Д.В., Сапожников О.А., Бэйли М.Р., Шейд Д.Р. Гистологический анализ механических разрушений в ex-vivo почках человека и свиньи под действием высокоинтенсивного фокусированного ультразвука. *Учен. зап. физ. фак-та Моск. ун-та*. 2014;5:145343-1–145343-7).
  16. Schade G.R., Khokhlova T.D., Wang Y.N., Simon J.C., Starr F., Maxwell A.D., Kreider W., Buravkov S.V., Chernikov V., Bailey M.R., Khokhlova V.A. Transcutaneous boiling histotripsy ablation of the kidney in an in vivo porcine model. Program and Abstract Book of the 5th International Symposium on Focused Ultrasound (August 28 – September 1, 2016, Bethesda, MD, USA). 2016;144.
  17. Hall T.L., Hempel C.R., Wojno K., Xu Z., Cain C.A., Roberts W.W. Histotripsy of the prostate: dose effects in a chronic canine model. *Urology*. 2009;74(4):932–937.
  18. Schade G.R., Keller J., Ives K., Cheng X., Rosol T.J., Keller E.T., Roberts W.W. Histotripsy focal ablation of implanted prostate tumor in an ACE-1 canine cancer model. *J. Urology*. 2012;188(5):1957–1964.
  19. Schuster T.G., Wei J.T., Hendlin K., Jahnke R., Roberts W.W. Histotripsy Treatment of Benign Prostatic Enlargement Using the Vortx Rx System: Initial Human Safety and Efficacy Outcomes. *Urology*. 2018;114:184–187.
  20. Schade G.R., Khokhlova T.D., Hunter C., Kreider W., Rosnitskiy P.B., Yuldashev P.V., Sapozhnikov O.A., Khokhlova V.A. A preclinical transectal boiling histotripsy system for prostate ablation. Abstract Book of the 34th Annual Meeting of Engineering and Urology Society (EUS), (May 5, 2019, Chicago, IL, USA). P. 46.

Поступила 15.08.19

Принята в печать 05.11.19

Received 15.08.19

Accepted 05.11.19

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке совместного гранта от NIH R21CA219793 и РФФИ 17-54-33034.

Funding sources

This work was supported by a joint grant from NIH R21CA219793 and RFBR 17-54-33034.

#### A NOVEL METHOD FOR NON-INVASIVE MECHANICAL ABLATION OF PROSTATE TUMORS USING PULSED FOCUSED ULTRASOUND

V.A. Khokhlova<sup>1,2</sup>, P.B. Rosnitskiy<sup>1</sup>, S.A. Tsysar<sup>1</sup>, S.V. Buravkov<sup>3</sup>, O.A. Sapozhnikov<sup>1,2</sup>, M.M. Karzova<sup>1</sup>, T.D. Khokhlova<sup>2</sup>, A.D. Maxwell<sup>2,4</sup>, N.M. Gaifullin<sup>3,5</sup>, A.V. Kadrev<sup>5</sup>, D.A. Okhobotov<sup>3,5</sup>, A.A. Kamalov<sup>3,5</sup>, G.R. Schade<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Physics Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>2</sup>Center for Industrial and Medical Ultrasound, University of Washington, Seattle, USA; <sup>3</sup>Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; <sup>4</sup>Department of

Urology, University of Washington, Seattle, USA; <sup>5</sup>Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

Corresponding author: V.A. Khokhlova – DSc in Physics, Associate professor, Department of Acoustics, Physics Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: vera@acs366.phys.msu.ru

Aim of the study: demonstrate the feasibility of non-invasive mechanical disintegration of human prostate tissue using pulsed high-intensity focused ultrasound (pHIFU), a method termed boiling histotripsy.

Materials and methods. An ultrasound experimental system was developed for producing localized mechanical lesions in *ex vivo* biological tissue samples under ultrasound guidance. A series of experiments was carried out to create small single-focus lesions (volume < 2 mm<sup>3</sup>) and one large lesion (volume > 50 mm<sup>3</sup>) in *ex vivo* prostate tissue samples. After irradiation, two samples were bisected to visualize the region of destruction; the other tissue samples were examined histologically.

Results. During pHIFU irradiation under B-mode ultrasound guidance, a region of increased echogenicity caused by formation of vapor-gas bubbles was visualized in the target region. After exposure, small and large lesions filled with a suspension of liquefied tissue were observed. Histological examination confirmed that the prostate tissue in the focal region was disintegrated into subcellular fragments.

Conclusion. A pilot study showed the feasibility of using boiling histotripsy as a non-invasive method for treating prostate diseases.

Key words: *prostate cancer, benign prostatic hyperplasia, HIFU, ultrasound, histology, non-invasive procedure, boiling histotripsy*

For citation: Khokhlova V.A., Rosnitskiy P.B., Tsysar S.A., Buravkov S.V., Sapozhnikov O.A., Karzova M.M., Khokhlova T.D., Maxwell A.D., Gaifullin N.M., Kadrev A.V., Okhobotov D.A., Kamalov A.A., Schade G.R. A novel method for non-invasive mechanical ablation of prostate tumors using pulsed focused ultrasound. *Urologia*. 2019;6:67–73.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urology.2019.6.67-73>

#### Информация об авторах:

Хохлова В.А. — д.ф.-м.н., доцент кафедры акустики физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: vera@acs366.phys.msu.ru

Росницкий П.Б. — м.н.с. кафедры медицинской физики физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: ravrosni@yandex.ru

Цысарь С.А. — к.ф.-м.н., доцент кафедры фотоники и физики микроволн физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: sergey@acs366.phys.msu.ru

Буравков С.В. — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории анализа изображений клеточных структур факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: buravkov@fbm.msu.ru

Сапожников О.А. — д.ф.-м.н., профессор кафедры акустики физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: oleg@acs366.phys.msu.ru

Карзова М.М. — к.ф.-м.н., м.н.с. кафедры акустики физического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: karzova@physics.msu.ru

Хохлова Т.Д. — к.ф.-м.н., ассистент медицинского факультета университета штата Вашингтон, Сиэтл, США, e-mail: tdk7@uw.edu  
Максвелл А.Д. — PhD, ассистент факультета урологии университета штата Вашингтон, Сиэтл, США, e-mail: amax38@uw.edu

Гайфуллин Н.М. — к.м.н., заведующий патолого-анатомическим отделением МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, заместитель декана ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: gaifulin@rambler.ru

Кадрев А.В. — к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: akadrev@yandex.ru

Охоботов Д.А. — к.м.н., старший научный сотрудник отдела урологии и андрологии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, зав. уч. частью кафедры урологии и андрологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: 14072003m@mail.ru

Камалов А.А. — академик РАН, профессор, д.м.н., директор МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, зав. кафедрой урологии и андрологии ФФМ МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Шейд Д.Р. — MD, ассистент факультета урологии университета штата Вашингтон, Сиэтл, США, e-mail: grshade@uw.edu

**Author information:**

Khokhlova V.A. — DSc in Physics, Associate professor at the Department of Acoustics, Physics Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: vera@acs366.phys.msu.ru

Rosnitskiy P.B. — Junior Research scientist at the Department of Medical Physics, Physics Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: pavrosni@yandex.ru

Tsysar S.A. — PhD in Physics, Associate professor at the Department of Photonics and Physics of Microwaves, Physics Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: sergey@acs366.phys.msu.ru

Buravkov S.V. — MD, Leading Research scientist at the Laboratory of Image Analysis of Cell Structures, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: buravkov@fbm.msu.ru

Sapozhnikov O.A. — DSc in Physics, Professor at the Department of Acoustics, Physics Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: oleg@acs366.phys.msu.ru

Karzova M.M. — PhD in Physics, Junior Research scientist at the Department of Acoustics, Physics Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: karzova@physics.msu.ru

Khokhlova T.D. — PhD in Physics, Assistant professor at the Department of Medicine, University of Washington, Seattle, USA; e-mail: tdk7@uw.edu

Maxwell A.D. — PhD in Biomedical Engineering, Assistant professor at the Department of Urology, University of Washington, Seattle, USA; e-mail: amax38@uw.edu

Gaifullin N.M. — MD, Head of the Department of Pathology and Anatomy, Medical Research and Educational Center, Deputy Dean of the Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: gaifulin@rambler.ru

Kadrev A.V. — MD, Head of the Department of Ultrasound Diagnostics, Medical Research and Educational Center, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: akadrev@yandex.ru

Okhobotov D.A. — MD, Senior Research scientist at the Department of Urology and Andrology, Medical Research and Educational Center, Vice Chair on Education at the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: 14032007m@gmail.com

Kamalov A.A. — Academician of the RAS, MD, Professor, Director of Medical Research and Educational Center, Head of the Department of Urology and Andrology, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; e-mail: armais.kamalov@rambler.ru

Schade G.R. — MD, Assistant professor at the Department of Urology, University of Washington, Seattle, USA; e-mail: grshade@uw.edu