Исследования и практика в медицине 2018, Т. 5, №2, с. 86-99

ОБЗОР

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10

ВОЗМОЖНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ АБЛЯЦИИ ПРИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОМ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.И.Москвичева, Л.О.Петров, Д.В.Сидоров

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

Резюме

На сегодняшний день во всем мире рак поджелудочной железы является одной из наиболее острых медико-социальных проблем, что связано с особенностями клинического течения заболевания, поздней манифестацией, сложностью диагностики и довольно низкой эффективностью лечения. В большинстве случаев данная патология у пациентов выявляется на поздних стадиях, когда выполнение радикального хирургического пособия нецелесообразно. В настоящее время варианты терапии больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы весьма ограничены, а прогноз у пациентов весьма неблагоприятен. Еще в конце XX в. во многих странах мира начались разработки новых методик локальной деструкции нерезектабельных опухолей интраабдоминальной локализации, способствующих купированию симптомов опухолевого процесса, увеличению показателей качества жизни и ее продолжительности. К ним относятся радиочастотная и микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, криоабляция, необратимая электропорация, стереотаксическая лучевая терапия, фотодинамическая терапия. Сегодня данные методы лечения активно внедряются в практическое здравоохранение, позволяют увеличить продолжительность жизни больных с нерезектабельными опухолевыми процессами наряду с сохранением или улучшением ее качества. В данной статье представлен литературный обзор, освещающий возможности применения различных методов локального воздействия у больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы.

Ключевые слова:
нерезектабельный местно-распространенный рак поджелудочной железы, радиочастотная абляция, микроволновая абляция, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, криоабляция, необратимая электропорация, стереотаксическая лучевая терапия, фотодинамическая терапия

Оформление ссылки для цитирования статьи
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; 5(2): 86-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10

Для корреспонденции
Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ
Адрес: 125284, Российская Федерация, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3
E-mail: ludamed16@mail.ru

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 08.02.2018 г., принята к печати 30.05.2018 г.

Research'n Practical Medicine Journal, 2018, vol. 5, №2, p. 86-99

REVIEW

DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10

THE POSSIBILITIES OF MODERN METHODS OF ABLATION IN NON-RESECTABLE LOCALLY ADVANCED PANCREATIC CANCER

L.I.Moskvicheva, L.O.Petrov, D.V.Sidorov

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

Abstract

Today, pancreatic cancer is one of the most acute medical and social problems that is connected with features of clinical course of the disease, late manifestation, complexity of diagnostics and rather low efficiency of treatment. More often, this pathology is revealed at late stages, when the radical surgical benefit is not advisable. Until recently, treatment options for patients with metastatic and unresectable locally advanced pancreatic cancer were very limited, the prognosis remained very unfavorable. At the end of the twentieth century, in many countries of the world began to develop new methods of local destruction of unresectable tumors intraabdominal localization, contributing to the relief of symptoms of the tumor process, increase the quality of life and its duration. These include radiofrequency and microwave ablation, high-intensity focused ultrasound therapy, cryoablation, irreversible electroporation and photodynamic therapy. Today, these methods of treatment are actively introduced into practical health care, allow to increase the life expectancy of patients with unresectable tumor processes, along with maintaining or improving its quality. This article presents a literature review of different methods of local treatment in patients unresectable locally advanced pancreatic cancer.

Keywords:
unresectable locally advanced pancreatic cancer, radiofrequency ablation, microwave ablation, high intensity focused ultrasound therapy, cryoablation, irreversible electroporation, stereotactic body radiotherapy, photodynamic therapy

For citation
Moskvicheva L.I., Petrov L.O., Sidorov D.V. The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer. Research'n Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2018; 5(2): 86-99. DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10

For correspondence
Lyudmila I. Moskvicheva, oncologist of the ultrasound department,
P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russian Federation
E-mail: ludamed16@mail.ru

Information about funding. No funding of this work has been held.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

The article was received 08.02.2018, accepted for publication 30.05.2018

Рак поджелудочной железы – одно из наиболее социально значимых и трудно поддающихся лечению злокачественных новообразований. Опухоли данной локализации характеризуются максимальными показателями несвоевременной диагностики (в 2016 г. среднероссийский показатель составил 60,5%). Удельный вес больных с опухолевым процессом III–IV стадии от числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования поджелудочной железы в России в 2016 г. составил 79,5%, а летальность в течение года с момента установления диагноза – 68,3% [1]. Рак данной локализации часто ярко манифестирует в поздних стадиях и быстро приводит к значительному снижению трудоспособности больного.

В среднем однолетняя выживаемость больных раком поджелудочной железы составляет 26%, а 5-летняя – не превышает 6%. В настоящее время единственным вариантом радикального лечения данной группы пациентов является оперативное вмешательство. Однако выполнение радикальной операции оказывается возможным только у 15–20% больных, а 5-летняя выживаемость после ее выполнения достигает лишь 19–23% [2]. В остальных случаях первично диагностируют метастатические (35%) или местно-распространенные (45–50%) формы опухоли (злокачественные новообразования поджелудочной железы, характеризующиеся наличием инвазии окружающих органов и структур, исключающей их радикальное удаление, и отсутствием отдаленных метастазов), при которых может быть показано выполнение альтернативных методов локального воздействия [1].

Согласно рекомендациям National Comprehensive Cancer Network (NCCN), на основании консенсуса AHPBA (2004 г.) критериями нерезектабельности при неметастатическом раке поджелудочной железы являются следующие находки, выявленные при компьютерной томографии: незначительная деформация чревного ствола, частичная унилатеральная деформация общей печеночной артерии, деформация верхней брыжеечной артерии, билатеральное сужение, тромбоз, кавернозная трансформация верхней брыжеечной/воротной вены с коллатералями или без них [3].

Согласно рекомендациям MD Anderson Cancer Center (2006), такими признаками являются деформация чревного ствола, протяженная деформация общей печеночной артерии, циркулярный «охват» опухолью верхней брыжеечной артерии >180°, окклюзия верхней брыжеечной/воротной вены, включая ветви верхней брыжеечной вены, тромбоз или кавернозная трансформация верхней брыжеечной/воротной вены [3].

До недавнего времени единственным вариантом специализированной медицинской помощи для данных пациентов являлось проведение химио- или химиолучевой терапии, а также симптоматических оперативных вмешательств и эндоскопического пособия, выполняющихся с целью устранения явлений механической желтухи и компрессии органов ЖКТ. Данные методы лечения позволяют добиться средней продолжительности жизни больных местно-распространенным раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны, равной 4,6–16,1 мес (табл. 1) [4].

Таблица 1. Средняя продолжительность жизни больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны после специального или симптоматического лечения [4]
Table 1. The average life expectancy of patients with cancer of the organs biliopancreatoduodenal zone after special or symptomatic treatment

Характер лечения	Авторы	СПЖ*, мес
Радикальная операция	Патютко Ю.И., 2000	16,0
Химиолучевая терапия	Broun University, 1999	16,1
Дистанционная лучевая терапия	Shinchi H., 2000	11,6
Паллиативные операции	Groen P., 1999	6,3
Химиотерапия	Hejna M., 1998	5,2
Симптоматическое лечение	Groen P., 1999	4,6
Без лечения (эксплоративная лапаротомия)	Bismuth H., 1979	3,4

Примечание: *СПЖ – средняя продолжительность жизни.
Note: *LE – life expectancy.

В связи с достаточно низкими результатами консервативных методов лечения во всем мире разрабатываются новые методики оказания паллиативной помощи больным нерезектабельным раком поджелудочной железы. К данным методам относятся абляционные методики, значительно отличающиеся механизмом действия и характером проходящих в ткани опухоли процессов, приводящих, в конечном счете, к некрозу или апоптозу клеток злокачественного новообразования (табл. 2).

Термические методы абляции местно-распространенных злокачественных опухолей поджелудочной железы

Радиочастотная абляция

Радиочастотная абляция (РЧА, radiofrequency ablation, RFA) – электрохирургический метод локального воздействия, основанный на тепловом повреждении клеток при прохождении через них переменного электрического тока с частотой радиоволн в диапазоне 400–500 кГц.

Метод может осуществляться в двух режимах: моно- и биполярном. При выполнении РЧА создается электрическая цепь либо через тело пациента с монопольными зондами, либо между электродом, расположенным в опухоли, и площадкой заземления, размещенной на коже больного, либо между двумя биполярными электродами, расположенными в опухоли. Под действием радиочастотного тока происходят колебательные движения заряженных молекул, что ведет к разогреву внутриклеточных структур до температуры 50–100°С, сопровождающемуся денатурацией белков и гибелью клетки путем некроза или апоптоза [5].

Известно, что явление локальной гипертермии во время проведения РЧА оказывает влияние на выработку белков теплового шока, которые способны активировать дендритные (антигенпредставляющие) клетки [6]. Термическое повреждение ткани

Таблица 2. Современные методики абляции нерезектабельного местно-распространенного рака поджелудочной железы
Table 2. Modern methods of ablation of locally advanced pancreatic cancer

Методика абляции	Вид физического воздействия	Механизм повреждающего действия
Термические методы		
Радиочастотная абляция	Переменный электрический ток с частотой радиоволн 400–500 кГц	Денатурация белков, развитие противоопухолевого иммунного ответа
Микроволновая абляция	Электромагнитные волны частотой 915 мГц или 2450 мГц	Денатурация белков
Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия	Сфокусированные механические волны частотой выше 20 кГц	Денатурация белков, акустическая кавитация, прямое повреждение мелких сосудов, развитие противоопухолевого иммунного ответа
Криоабляция	Глубокая заморозка ткани до –160–180°С с помощью жидкого азота или аргона с последующим оттаиванием	Внутри- и внеклеточная кристаллизация воды, дегидратация внутриклеточных структур, осмотический «шок», денатурация белков, повреждение питающих опухоль сосудов, развитие противоопухолевого иммунного ответа
Нетермические методы		
Необратимая электропорация	Короткие высокоинтенсивные электрические импульсы	Сдвиг трансмембранного потенциала клетки с образованием в клеточной мембране микропор, осмотический «шок»
Стереотаксическая лучевая терапия	Ионизирующее излучение	Ионизация и возбуждение атомов и молекул, радиационно-химические реакции с образованием свободных радикалов и перекисных соединений, повреждение жизненно важных структур клетки
Фотодинамическая терапия	Лазерное облучение фотосенсибилизированных тканей	Развитие фотохимических реакций с образованием синглетного кислорода и свободных радикалов в клетках опухоли, разрушение эндотелия кровеносных сосудов, активация и агрегация тромбоцитов с образованием пристеночных и окклюзирующих тромбов, сдавление капилляров в результате интерстициального отека

способствует высвобождению иммунокомпетентными клетками интерлейкинов, что стимулирует противоопухолевый иммунный ответ [7].

Среди осложнений РЧА выделяют две группы: нежелательные побочные явления, вызванные термическим повреждением тканей во время РЧА, и осложнения, связанные с размещением электродов. К первой группе относятся гриппоподобный синдром, который обычно самостоятельно разрешается в первые 24 ч после процедуры, ожог кожи в области контакта с заземляющей площадкой, термическое повреждение рядом расположенных анатомических структур с развитием перфорации полых органов, желудочно-кишечного или внутрибрюшного кровотечения. Ко второй группе осложнений относятся кровотечение и инфекционные процессы в зонах расположения электродов, образование имплантационных диссеминатов опухоли [8].

РЧА могут осуществлять открытым доступом, а также чрескожно и эндоскопически под контролем ультразвукового исследования (эндоскопическая ультрасонография (ЭУС)). Интраоперационная методика выполнения РЧА злокачественных новообразований поджелудочной железы характеризуется наилучшей визуализацией опухолевого процесса, возможностью проведения широкой ревизии органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза и широтой манипуляций с окружающими анатомическими структурами, однако весьма травматична и не может быть выполнена неоперабельным по сопутствующей соматической патологии больным.

В 2015 г. опубликованы результаты ретроспективного исследования эффективности и безопасности открытой РЧА нерезектабельного местно-распространенного неметастатического рака поджелудочной железы, в которое вошли 265 пациентов (151 мужчина и 114 женщин). Средний возраст больных составил 64 года. У 190 пациентов опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 75 – в теле–хвосте органа. Средний размер новообразования составил 35 мм. 245 больным (92,4%) одновременно с абляцией было выполнено дополнительное оперативное пособие (формирование обходных анастомозов, холецистэктомия). В 38,7% случаях больные получали какое-либо специфическое противоопухолевое лечение перед выполнением процедуры, в 61,3% – после проведения РЧА (химиотерапию, химиолучевую терапию, трансартериальную химиоэмболизацию).

Авторы отмечают развитие осложнений, связанных с проведением РЧА, у 34 (12,8%) больных. Общий коэффициент релапаротомии составил 0,5%. Промежуточный анализ результатов продемонстрировал показатель средней продолжительности жизни больных, равный 19 мес, а также средней продолжительности жизни до прогрессирования, составивший 13 мес [9].

Принимая во внимание развитие локального коагуляционного некроза ткани в области расположения электродов с исходом в фиброз, метод РЧА стали применять в терапии пациентов с клинической картиной обструктивной желтухи, развивающейся на фоне онкологического процесса органов билиопанкреатодуоденальной зоны, с целью редукции объема опухолевой ткани и снижения степени ее компрессии на стенку желчных протоков. Спорадические данные свидетельствуют о том, что выполнение чрескожной эндобилиарной радиочастотной абляции способствует продлению срока проходимости металлических билиарных стентов, а также росту показателей выживаемости больных со злокачественными стриктурами желчевыводящих путей [10].

В 2015 г. Wu T.T. с соавт. проведена оценка клинической целесообразности и безопасности проведения чрескожной эндобилиарной РЧА в сочетании с билиарным стентированием для лечения больных с внепеченочной обструктивной желтухой. Шестьдесят пять процедур РЧА с одновременной установкой саморасширяющихся металлических стентов были проведены 47 больным злокачественными новообразованиями желчных протоков и головки поджелудочной железы. Среди осложнений отмечали появление болевых ощущений в эпи-, мезогастрии, контролируемых анальгетиками. У одного больного отмечено развитие внутрибрюшного кровотечения, не потребовавшего оперативного пособия. Средняя проходимость установленных стентов составила 149 дней (5 мес), медиана общей выживаемости пациентов – 181 день (6 мес) с момента выполнения первой РЧА у каждого пациента [11].

По данным ретроспективного исследования Kallis Y. с соавт., проведенного в 2015 г., в котором оценивалась эффективность эндобилиарной РЧА со стентированием желчных протоков (опытная группа – 23 пациента) у больных с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы с явлениями билиарной обструкции по сравнению с результатами изолированного эндоскопического метода (контрольная группа – 46 больных), показатели проходимости саморасширяющихся билиарных стентов были аналогичными в обеих группах, однако медиана выживаемости в опытной группе составила 226 дней против 123,5 дней в контрольной (p = 0,010) [10].

Аналогичные результаты были получены еще рядом авторов, которые также отметили возможность

выполнения повторных процедур абляции со стентированием в случае рецидива билиарной обструкции [12].

Разработка новых технологий и внедрение их в медицинскую практику позволили значительно снизить травматичность РЧА опухолей поджелудочной железы путем разработки технологии эндоскопического ее проведения под контролем ЭУС. Данная методика характеризуется минимальной инвазивностью процедуры, высокой точностью навигации, возможностью максимально селективной абляции опухолевого очага [13].

В 2015 г. Song T.J. с соавт. продемонстрировали безопасность выполнения РЧА под ЭУС-наведением у 6 больных нерезектабельным раком поджелудочной железы. У 4 пациентов опухоль располагалась в головке органа, у 2 – в теле. Средний размер злокачественного новообразования составил 38 мм. Непосредственно абляцию осуществляли в течение 10 с с мощностью 20–50 Вт. У всех больных после процедуры отмечали развитие умеренного болевого синдрома, купируемого анальгетиками. Признаков развития каких-либо других осложнений отмечено не было [14].

Данная методика также показала свою эффективность в лечении больных не только солидными, но и кистозными опухолями поджелудочной железы [15].

Микроволновая абляция

Микроволновая абляция (МВА, СВЧ-абляция, Microwave ablation, MWA) – метод локального термического воздействия, основанный на действии микроволновых электромагнитных колебаний с частотой 915 мГц или 2450 мГц на молекулы воды в тканях, вызывающем их ажитацию с развитием фрикционного нагрева и, как следствие, коагуляционного некроза клеток в зоне интереса. Увеличение частотного диапазона электромагнитных волн позволяет получать коагуляты меньшего размера и, следовательно, снижать частоту нежелательных побочных явлений, связанных с термическим воздействием во время процедуры.

В настоящее время данный метод широко изучен и в основном применяется для деструкции очаговых злокачественных образований печени. Многие авторы отмечают преимущества МВА перед РЧА, такие как достижение большей температуры в опухолевом очаге и более эффективное распределение тепла, что создает возможность коагулировать больший объем ткани, возможность работы с несколькими аппликаторами и обработки кистозных образований, отсутствие зависимости от токопроводящих характеристик ткани, меньшее время воздействия (максимально 10 мин) и максимальная рабочая мощность (45 Вт), что позволяет проводить лечение с менее выраженными болевыми ощущениями, отсутствие нейтральных электродов и связанных с ними ожогов [16].

Самое крупное исследование по оценке возможности выполнения, безопасности и эффективности МВА у больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы было проведено Lygidakis N.J. с соавт. в 2007 г. В него были включены 15 пациентов (10 мужчин и 5 женщин), средний возраст которых составил 67 лет. Всем больным была проведена интраоперационная микроволновая абляция опухоли поджелудочной железы: у 6 пациентов – в качестве этапа паллиативного хирургического лечения в объеме наложения обходных гастроэнтеро- и билиодигестивных анастомозов. При интраоперационной ревизии у 12 пациентов опухоль располагалась в области головки-крючковидного отростка поджелудочной железы, у 3 – вовлекала головку и тело органа. Средний диаметр опухоли составлял 6 см.

У всех 15 пациентов в результате лечения был достигнут частичный некроз опухолевой ткани. Послеоперационных летальных исходов не отмечено. Осложнения отмечены в 6 случаях: клинические явления острого панкреатита легкой степени – у 2 больных, бессимптомная гиперамилаземия – у 2 пациентов, асцит – у 1 больного, желудочно-кишечное кровотечение – у 1 пациента. Все осложнения были купированы консервативными методами. Максимальная продолжительность жизни одного из пациентов после лечения составила 22 мес [17].

Показано, что данная МВА также может быть выполнена чрескожным методом без увеличения частоты и тяжести осложнений по сравнению с выполнением данной процедуры открытым доступом [18].

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия

Высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High Intensive Focused Ultrasound, HIFU-терапия, HIFU-абляция, УЗ-абляция) – современный метод неинвазивной локальной термической абляции опухолей различной локализации, использующийся с целью как радикального лечения, так и паллиативной помощи пациентам, страдающим локализованными, местно-распространенными или генерализованными процессами. Метод HIFU основан на распространении механических волн частотой выше 20 кГц рассеянными пучками через ткани с фокусировкой в заданной зоне (точке фокуса), в которой происходит каскад

взаимосвязанных процессов (термическая абляция, акустическая кавитация, прямое повреждение мелких сосудов, иммунная реакция организма на продукты клеточного распада), вызывающих локальный некроз тканей [19].

Данный метод неинвазивного локального лечения начали применять с конца 1990-х гг. для паллиативного лечения больных раком поджелудочной железы II–IV стадий, преимущественно в Азии. Первые клинические результаты были опубликованы в 2001 г. По данным Zhou Y., в период до 2013 г. представлено 241 клинических исследований и обзоров, посвященных применению HIFU у больных раком поджелудочной железы, в которых общее количество пациентов, получавших только HIFU-терапию, HIFU в комбинации с химиотерапией, HIFU и лучевую терапию, составило 3022 (77,74%), 668 (17,19%) и 197 (5,07%) соответственно [20].

В настоящее время существует два вида аппаратов для ультразвуковой абляции: высокомощностные аппараты для HIFU-терапии и машины, генерирующие ультразвуковые волны низкой мощности.

К первым относятся аппараты, работающие в режиме генерации УЗ-волн с высокой интенсивностью (5–20 кВт/см^2), на которых каждому пациенту выполняют только однократную процедуру УЗ-абляции. Время воздействия зависит от размера опухоли и колеблется в пределах от 3,2 с до 45 мин. Процедуру проводят больным под наркозом или седацией, воздействие осуществляют под ультразвуковым контролем в режиме реального времени. Акустическую интенсивность постепенно увеличивают в области фокуса до тех пор, пока в зоне воздействия не будут определяться признаки коагуляционного некроза. После лечения пациенты требуют обязательного наблюдения в условиях стационара в течение нескольких дней [21, 22].

Наиболее крупное исследование безопасности использования данного вида машин для HIFU-терапии опухолей поджелудочной железы было проведено Wang K. с соавт. Среди принявших в нем участие 224 больных дисфункция желудочно-кишечного тракта (вздутие живота, тошнота) наблюдалась в 10 случаях (4,5%) после проведения HIFU. У одного больного отмечено развитие клинической картины механической желтухи через 2 нед после лечения. Других осложнений после выполненного термического локального воздействия отмечено не было [23].

Анализ безопасности проведения HIFU-терапии в данном режиме у 46 больных нерезектабельным раком поджелудочной железы, проведенный Sung H.Y., продемонстрировал развитие нетяжелых осложнений, таких как боль в животе, лихорадка, тошнота, в 28 (57,1%) случаях после 49 выполненных процедур HIFU-абляции; ожогов кожи 2–3-й степени – в 2 (4,1%) случаях, панкреатического свища – у 2 пациентов (4,1%), желудочно-кишечного кровотечения из старого язвенного дефекта желудка – у 1 больного (2,0%) [24].

Проведение изолированной HIFU-терапии на аппаратах, генерирующих УЗ-волны с высокой интенсивностью, позволяет добиться общей 1-летней выживаемости больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы, равной 42,9%, а также медианы общей выживаемости больных с III стадией болезни до 12,4 мес, с IV стадией – до 6 мес [24, 25]. Проведение данного вида лечения в комбинации с химиотерапией позволило увеличить 1-летнюю общую выживаемость больных местно-распространенным раком поджелудочной железы по сравнению с изолированным HIFU-лечением до 49,9% мес ($p < 0,01$) [26]. Контроль над болевым синдромом достигается в 78,6–87,5% случаев выполнения высокомощностной ультразвуковой абляции [27].

Ко второй группе аппаратов для HIFU-терапии относятся экстракорпоральные ультразвуковые приборы для неинвазивной ультразвуковой абляции опухолей, работающие в режиме ультразвукового воздействия с низкой интенсивностью (менее 3 кВт/см^2). Для достижения абляции опухолевой ткани на аппаратах с подобным режимом работы требуется проведение нескольких сеансов (2–10 процедур в зависимости от конкретной клинической ситуации) в течение 10–14 дней. Процедуры не требуют проведения наркоза. Во время сеанса акустическая мощность воздействия подбирается в зависимости от уровня болевого порога пациента и корректируется в процессе процедуры с учетом его жалоб. Данные сеансы не ухудшают значительно субъективное самочувствие пациентов и не снижают их работоспособности, в связи с чем могут выполняться амбулаторно [21, 22].

По данным литературы, проведение низкомощностной HIFU-терапии позволяет достигать медианы выживаемости больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы до 11,2 мес, 1-летней выживаемости – 42%, а также контроля над болевым синдромом в 80,6–100% случаев [28, 29].

Наиболее крупное исследование безопасности и эффективности HIFU-терапии на аппаратах, генерирующих УЗ-волны с низкой интенсивностью, в качестве паллиативного лечения 89 больных раком поджелудочной железы провели Xiong L.L. с соавт. В исследование вошли 4 пациента со II стадией болезни, 39 больных – с III стадией, 46 человек –

с IV стадией процесса. Опухоли были расположены в головке поджелудочной железы у 34 (38,2%) больных, а также в теле и/или хвосте органа – у 55 (61,8%) пациентов. Для обработки всего объема опухоли каждому пациенту выполняли 4–10 сеансов HIFU-абляции.

Болевой синдром до лечения отмечали 67 пациентов, после воздействия обезболивание было достигнуто у 54 из них (80,6%). Среди осложнений после выполненных курсов абляции выявляли поверхностные ожоги кожи (3,4%), локальный склероз подкожной жировой клетчатки (6,7%), развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы (1,1%). Медиана общей выживаемости больных со II стадией болезни составила 26,0 мес, III стадией – 11,2 мес, IV стадией – 5,4 мес [29].

Во многих исследованиях также отмечено повышение эффективности лечения пациентов при использовании комбинации низкомощностной HIFU-терапии с химиотерапией [30]. В 2012 г. китайскими учеными опубликован клинический случай достижения полной клинико-лабораторной ремиссии у больного местно-распространенным раком поджелудочной железы 47 лет, которому было проведено 27 сеансов HIFU-терапии и 6 курсов химиотерапии препаратами гемцитабин и капецитабин. Период наблюдения составил 22 мес с момента появления первых симптомов болезни [31].

В 2017 г. Zhao J. с соавт. опубликовали результаты ретроспективного сравнительного анализа эффективности различных режимов HIFU-терапии у 38 больных местно-распространенным нерезектабельным раком поджелудочной железы. Медиана общей выживаемости больных, получивших HIFU-терапию в низкомощностном режиме, составила 10,3 мес, что значительно выше, чем аналогичный показатель у пациентов, пролеченных на высокомощностном аппарате (6,0 мес) (p = 0,018) [32].

Криоабляция

Криоабляция (cryoablation) – метод локального структурного повреждения тканей с применением низких температур, основными факторами действия которого являются: внутри- и внеклеточная кристаллизация воды, приводящая к дегидратации внутриклеточных структур и биологических мембран в процессе замораживания и размораживания; повышение концентрации электролитов, вызывающее денатурацию субклеточных структур [33].

Данные процессы приводят к гибели клетки путем апоптоза или некроза, повреждению питающих опухоль сосудов, а также стимулируют развитие системного иммунного ответа на продукты клеточного распада [34].

В настоящее время криоабляция может выполняться как чрескожно под местной анестезией или наркозом и контролем КТ и УЗИ (трансабдоминальный доступ – при опухолях головки и тела поджелудочной железы, трансдорзальный доступ – при злокачественных новообразованиях тела и хвоста органа), так и открытым доступом во время выполнения паллиативного хирургического вмешательства.

Процедуру проводят с использованием одного или нескольких криозондов. Во время абляции осуществляют замораживание опухолевой ткани с захватом 0,5 см окружающей клетчатки аргоном или жидким азотом до температуры –160 ± 10°C на протяжении 3–10 мин. Оттаивание данной области происходит спонтанно либо посредством подачи гелия [35]. Контрольная КТ выполняется сразу же после фазы заморозки, абляция считается полной при наличии «ледяного шара» максимальным размером поперечного сечения, аналогичным таковому для первично определяемой опухоли [36].

Среди осложнений криоабляции могут наблюдаться острый панкреатит, панкреатический и желчный свищ, желтуха, внутрибрюшное кровотечение, изолированное повышение активности амилазы крови, инфекционные процессы в области послеоперационной раны [33, 36].

Данный метод абляции опухолей поджелудочной железы может сочетаться с паллиативным хирургическим этапом лечения, брахитерапией йодом-125, трансартериальной химиоэмболизацией сосудов опухоли, иммунотерапией, блокадой чревного сплетения [37, 38].

Согласно данным Ю.И.Патютко (2005 г.), полное обезболивание после криодеструкции нерезектабельных опухолей тела или хвоста поджелудочной железы достигается в 54,6% случаев, уменьшение болевого синдрома – в 38,6%. Летальность составила 6,8% (n = 3). Причины летальности – острая почечная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение. На секции в зоне опухоли определялись некротизированные массы, в области крупных кровеносных сосудов сохранялась интактная опухолевая ткань. Общая годичная выживаемость больных составила 11,8%, 2-летняя – 6,8%. Медиана выживаемости составила 6,0 мес [39].

Ретроспективное исследование безопасности и эффективности криохирургической абляции при лечении нерезектабельного рака поджелудочной железы также проведено Li J. с соавт. в 2011 г. с участием 142 пациентов, перенесших паллиативные шунтирующие этапы хирургического лечения с криоабляцией (опытная группа – 68 человек)

или без криохирургического компонента (контрольная группа – 74 пациента). Авторы отмечают отсутствие значительных различий в показателях частоты развития осложнений, за исключением более высокой частоты динамического нарушения эвакуаторной функции желудка в группе криоабляции (36,8% против 16,2%). По данным КТ, у 55 пациентов опытной группы отмечено уменьшение размеров опухоли через 3 мес после лечения, однако существенной разницы в показателях выживаемости между двумя группами не выявлено [40].

В 2013 г. Niu L. с соавт. продемонстрировали эффективность проведения криоабляции и иммунотерапии у больных метастатическим раком поджелудочной железы. В исследование вошли 106 пациентов (57 мужчин, 49 женщин; средний возраст 65 лет), которым выполняли либо комбинированное лечение в объеме криоиммунотерапии (31 пациент), либо изолированную криоабляцию (36 больных), либо только иммунотерапию (17 человек). Срок наблюдения за пациентами составил 4 года. Медиана выживаемости в группе криоиммунотерапии составила 13 мес, криотерапии – 7 мес, иммунотерапии – 5 мес. В обеих группах, криоиммунотерапии и криотерапии, медиана выживаемости была выше у больных, которым проводили множественные криоабляции, по сравнению с аналогичным показателем у пациентов, перенесших однократную локальную процедуру (p = 0,0048 и p = 0,041 соответственно) [37].

Нетермические методы абляции местно-распространенного рака поджелудочной железы

Необратимая электропорация (irreversible electroporation, IRE) – современная нетермическая методика локальной деструкции солидных опухолей, основанная на развитии необратимого повышения проницаемости липидного бислоя клеточной мембраны для ионов и макромолекул при воздействии на ткани очень коротких (от нано- до миллисекунд) высокоинтенсивных (в диапазоне МВ/м) электрических импульсов. Под воздействием внешнего электрического поля возникает сдвиг трансмембранного потенциала клетки с образованием в конечном счете в клеточной мембране микропор и гибели клетки в результате осмотического шока [41]. В отличие от термических методов абляции, явления необратимой электропорации не развиваются во внеклеточных безмембранных структурах, что делает данную методику наиболее деликатной, сопровождающейся меньшим риском развития нежелательных явлений со стороны окружающих патологический очаг структур [41, 42].

Метод осуществляется с использованием игольчатых электродов, количество которых зависит от объема и конфигурации опухолевого очага. IRE-абляцию проводят послойно, поэтапно, с перекрытием зон воздействия, а также захватом окружающей опухоль ткани [43].

В 2013 г. R.C.G.Martin опубликовал результаты проведения открытой IRE у 54 больных местно-распространенным нерезектабельным раком поджелудочной железы. В 35 случаях опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, в 19 – в теле. 49 пациентов перед выполнением IRE получали специфическое лекарственное лечение, 40 больных – химиотерапию или химиолучевую терапию после выполнения IRE. Процедура необратимой электропорации была успешно выполнена всем пациентам.

Интраоперационных осложнений, таких как внутрибрюшное кровотечение, развитие свищей, повреждение окружающих опухоль анатомических структур, не отмечено. У всех пациентов после процедуры определялись клинически не значимые явления гиперамилаземии, достигающие пика через 48 ч и возвращающиеся в пределы референтных значений к 72 ч после IRE. Развития клинической картины острого панкреатита ни у кого из пациентов отмечено не было. При контрольной КТ через 90 дней после процедуры факт наличия некроза опухолевой ткани был подтвержден у 100% пациентов.

Уровень 90-дневной смертности после IRE составил 2% (1 пациент). Средний период положительного ответа опухоли на лечение у больных составил 14 мес, средний период до прогрессирования опухоли – 15 мес, средняя продолжительность жизни больных составила 20 мес [44].

В 2014 г. C.Månsson с соавт. описали случай выполнения радикального хирургического лечения больного раком поджелудочной железы с вовлечением в процесс воротной вены после проведения IRE. До выполнения необратимой электропорации размеры опухолевой инфильтрации составляли 25 × 30 × 35 мм. При контрольной КТ через 3 мес после лечения отмечено уменьшение опухоли до 19 × 9 × 13 мм. Следующим этапом лечения пациенту было выполнено оперативное вмешательство в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции с резекцией воротной вены (R0) [45].

Оценка безопасности и эффективности IRE у 10 больных неоперабельной местно-распространенной формой рака поджелудочной железы также была проведена Paiella S. с соавт. в 2015 г. У одного пациента (10%) были описаны два связанных с процедурой IRE осложнения: абсцесс поджелудочной железы с фистулой. За период наблюдения, равный 15,9 мес, у трех пациентов отмечено раннее

прогрессирование опухолевого заболевания: метастатическое поражение легких у одного больного через 30 дней после IRE, у двух пациентов – вторичное поражение печени через 60 дней после процедуры. Средняя продолжительность жизни больных составила 7,5 мес [46].

В качестве основных осложнений процедуры чрескожной необратимой электропорации Månsson C. с соавт. описывают развитие внутрибрюшного кровотечения, острого панкреатита, тромбоза воротной или верхней брыжеечной вен. Наличия осложнений, связанных с установкой игольчатых электродов, авторы не отмечают [47].

В настоящее время данный метод локального контроля применяется в комбинации со специфической лекарственной терапией: химиотерапией и иммунотерапией [48, 49].

Maria Paola Belfiore с соавт. показали доступность, эффективность и безопасность проведения IRE с последующим назначением химиотерапии. Чрескожную необратимую электропорацию под КТ-контролем проводили 20 больным местно-распространенным раком поджелудочной железы в качестве первого этапа лечения. Затем все больные получали полихимиотерапию препаратами гемцитабин (1000 мг/мк) и оксалиплатин (100 мг/мк) 1 раз в 2 нед. Контрольная КТ выполнялась через 1 мес, затем каждые 3 мес после IRE. Два пациента умерли через 3 и 4 мес после IRE по причине быстрого прогрессирования заболевания. У 18 пациентов за 6-месячный период наблюдения отмечено уменьшение объема опухоли на 42,89%, благодаря чему 3 больным было выполнено радикальное оперативное вмешательство. Средний период наблюдения за пациентами составил 9,1 мес. По данным КТ, во всех 18 случаях признаков прогрессирования заболевания или рецидива не отмечено. Средняя продолжительность жизни больных составила 12,95 мес [50].

Стереотаксическая лучевая терапия

Стереотаксическая лучевая терапия (Stereotactic body radiotherapy, SBRT) – вид дистанционной лучевой терапии, заключающийся в подведении высокой дозы ионизирующего излучения с использованием стереотаксической навигации прицельно к опухоли.

В основе действия ионизирующего излучения на клетки организма лежат процессы поглощения энергии излучения, возбуждения атомов и молекул с развитием радиационно-химических реакций и образованием свободных радикалов и перекисных соединений, нарушения внутриклеточных метаболических процессов, повреждения нуклеиновых кислот [51].

Стереотаксическую лучевую терапию местно-распространенного рака поджелудочной железы проводят с помощью объединенного с КТ-сканером лечебного аппарата с использованием жестких фиксирующих рам или вакуумного матраса. Для точной централизации пучка и четкой визуализации целевой зоны эндоскопически под контролем ЭУС в опухоль устанавливают 2–4 металлических маркера. С целью контроля дыхательных движений используют задержку дыхания в определенной фазе самим пациентом, системы интрафракционного слежения за опухолью и контроля за дыханием. Планирование этого вида лучевой терапии требует применения функции совмещения КТ/МРТ-изображений (fusion, matching function) и планирования высокоточного координатного дозного распределения для формирования объема облучения.

Среди осложнений лечения отмечают развитие общих лучевых реакций (повышенная раздражительность, головная боль, головокружение, нарушение сна, тошнота, рвота, диарея, снижение или извращение аппетита, сухость во рту или гиперсаливация, нейтро-, лейко-, тромбоцитопения) и местных лучевых повреждений (боль в животе, воспаление, изъязвление, перфорации и обструктивные процессы желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечное кровотечение). Данные явления 1–2-й степени у больных после SBRT наблюдаются в 11–79%, 3–4-й степени – в 0–22,3%. При этом ранние местные лучевые повреждения (развивающиеся в процессе лучевой терапии или в ближайшие 3 мес после нее) наблюдаются у 2–19%, поздние – у 11–47% [52].

По данным литературы, SBRT при местно-распространенном раке поджелудочной железы проводят в режиме гипофракционирования (число фракций облучения составляет 1–6) в дозе 5–45 Гр, биологическая эффективная доза достигает 54,8–112,5 Гр. Медиана общей выживаемости больных при проведении только стереотаксической лучевой терапии составляет 5,4–11 мес, при проведении SBRT в комбинации с химиотерапией – 8,3–20 мес. Однолетняя общая выживаемость больных местно-распространенным раком поджелудочной железы после проведения комбинированного лечения достигает 68,1%. Однолетний локальный контроль заболевания достигается в 40–100% случаев [53, 54].

SBRT проводят и в качестве неоадъювантного этапа лечения погранично-резектабельных и местно-распространенных форм рака поджелудочной железы. По данным Mellon E.A. и соавт., после проведения стереотаксической лучевой терапии в объеме 5 фракций по 40 Гр хирургическое лечение было выполнено 51% (56/110) больных

погранично-резектабельной формой рака поджелудочной железы и 10% (5/49) пациентов группы местно-распространенного процесса, при этом операция являлась радикальной (R0) у 96% и 100% больных соответственно. Медиана общей выживаемости прооперированных пациентов составила 34,2 мес, что значительно превосходило аналогичный показатель у больных с нерезектабельным опухолевым процессом, составивший 14,0 мес ($p < 0,001$) [55].

Показано, что применение данного вида локального воздействия эффективно и безопасно у возрастных больных нерезектабельным раком поджелудочной железы и пациентов с рецидивными опухолями данной локализации [56, 57].

Фотодинамическая терапия

Фотодинамическая терапия (ФДТ, photodynamic therapy, PDT) – метод, основанный на способности фотосенсибилизаторов селективно накапливаться и удерживаться в активно пролиферирующих тканях, в том числе в клетках злокачественных опухолей. Под действием энергии лазерного излучения в сенсибилизированных тканях развиваются фотохимические реакции, сопровождающиеся образованием синглетного кислорода и свободных радикалов, взаимодействие которых со структурами клетки приводит к ее разрушению. Также в результате фотохимической реакции наблюдается разрушение эндотелия кровеносных сосудов, активация тромбоцитов с высвобождением тромбоксана, их агрегация, образование тромбов, сдавление капилляров в результате интерстициального отека.

Впервые результаты экспериментального клинического исследования ФДТ рака поджелудочной железы были опубликованы в 2002 г. В качестве фотосенсибилизатора использовали мезо-тетрагидроксифенилхлорин (mTHPC). В исследование вошли 16 больных местно-распространенным раком головки поджелудочной железы. С целью достижения пика концентрации в тканях mTHPC вводили пациентам внутривенно за 3 дня до процедуры. Лечение осуществляли с помощью лазерного оптического волокна, вводимого через трансабдоминально расположенные иглы 19 G под контролем УЗИ и КТ. Во время процедуры использовали источник света в красном диапазоне с длиной волны 652 нм. Световой режим соблюдали в течение 7 дней с момента введения фотосенсибилизатора.

Спустя несколько дней после лечения при контрольной КТ у всех пациентов были выявлены участки некроза опухоли объемом до 60 см^3. У двоих пациентов отмечено развитие связанного с процедурой желудочно-кишечного кровотечения, купированного консервативными методами. Медиана выживаемости составила 9,5 мес [58].

В связи с получением новых фотосенсибилизаторов изучение эффективности ФДТ при раке поджелудочной железы было продолжено. В 2013–2014 гг. были опубликованы результаты проведения ФДТ у пациентов данной группы с использованием вертепорфина – фотосенсибилизатора II поколения, отличающегося максимальной абсорбций на длине волны 690 нм, при которой наблюдается более глубокое проникновение света в ткани, быстрым достижением пика концентрации в них и скорым выведением из организма больного с желчью, что позволило значительно уменьшить период высокого риска развития кожной фоточувствительности и соблюдения светового режима после процедуры.

В 2014 г. Huggett M.T. с соавт. представили научному сообществу результаты I и II фазы исследований фотодинамической терапии нерезектабельного местно-распространенного рака поджелудочной железы. В исследование были включены 15 больных аденокарциномой поджелудочной железы: 11 мужчин и 4 женщины; средний возраст пациентов составил 59 лет. По данным КТ, у 13 больных опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 2 – в хвосте; средний максимальный размер опухоли составлял 40 мм. Вертепорфин водили внутривенно по 0,4 мг/кг массы тела. Доза лазерного облучения составляла 5–40 Дж. У 13 больных во время проведения ФДТ использовали один диффузор со светооптическим волокном, у 2 – несколько (2 и 3). Световой режим соблюдали в течение 24 ч после введения фотосенсибилизатора.

У 7 пациентов через 1 мес после процедуры отмечено развитие поздних осложнений, связанных с местным прогрессированием опухолевого процесса: у 5 больных –механической желтухи, потребовавшей выполнения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, стентирования желчных протоков; у 2 пациентов – острой кишечной непроходимости на уровне двенадцатиперстной кишки, разрешенной также эндоскопическими методами. Медиана выживаемости составила 8,8 мес с момента выполнения ФДТ и 15,5 мес с момента установки диагноза [59].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на тот факт, что золотым стандартом лечения больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы остается радикальное оперативное вмешательство, значительная когорта пациентов по известным причинам не может быть оперирована. В этой связи важными задачами представляются разработка и изучение

возможностей методов паллиативного лечения больных раком поджелудочной железы, включая методики локальной деструкции опухоли. Анализ доступной мировой литературы показывает, что внедрение в медицинскую практику новых методов локальной деструкции солидных опухолей интраабдоминальной локализации позволило расширить возможности паллиативного лечения больных злокачественными новообразованиями поздних стадий. Применение современных методов абляции у больных нерезектабельным местно-распространенным раком поджелудочной железы способствует снижению или купированию болевого синдрома, увеличению показателей качества жизни пациентов данной категории и ее продолжительности, является доступным и безопасным методом для проведения в специализированных учреждениях лечебно-профилактической сети.

Перспективными представляются исследования, направленные на оценку эффективности применения данных методов локальной деструкции в составе комбинированного лечения с использованием лекарственного, лучевого, интервенционного компонентов терапии.

Список литературы/References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под редакцией Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ “ФМИРЦ” Минздрава России. 2017. / The state of cancer care to the population of Russia in 2016. Edited by Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2017. (In Russian).

2. Камарли З.П., Туманбаев А.М., Доолотбеков С.М. Рак поджелудочной железы: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение. Вестник КРСУ. 2013;13(1):117-122. / [Kamarli ZP, Tumanbaev AM, Doolotbekov SM. Pancreatic cancer: epidemiology, clinical features, diagnostics, treatment (review). Bulletin KRSU. 2013;13(1):117-122. (In Russian).

3. Котельников А.Г., Патютко Ю.И., Трякин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных опухолей поджелудочной железы. Общероссийский союз общественных объединений Ассоциация онкологов России, 2014. с. 28. / Kotelnikov AG, Patyutko UI, Tryakin A.A. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of malignant tumors of the pancreas. The all-Russian Union of public associations, the Association of oncologists of Russia. 2014. p. 28. (In Russian).

4. Макаров Е.С., Нечушкин М.И. Современные возможности лучевого лечения рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. Практическая онкология. 2004;5(2):135-144. / Makarov ES, Nechushkin MI. Modern possibilities of radiation therapy of cancer of the organs biliopancreatoduodenal zone. Practical Oncology. 2004;5(2):135-144. (In Russian).

5. Girelli R, Frigerio I, Giardino A, Regi P, Gobbo S, Malleo G, et al. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. Langenbecks Arch Surg. 2013 Jan;398(1):63-9. DOI: 10.1007/s00423-012-1011-z

6. Liu Q, Zhai B, Yang W, Yu LX, Dong W, He YQ, et al. Abrogation of local cancer recurrence after radiofrequency ablation by dendritic cell-based hyperthermic tumor vaccine. Mol Ther. 2009 Dec;17(12):2049-57. DOI: 10.1038/mt.2009.221.

7. Zerbini A, Pilli M, Laccabue D, Pelosi G, Molinari A, Negri E, et al. Radiofrequency thermal ablation for hepatocellular carcinoma stimulates autologous NK-cell response. Gastroenterology. 2010 May;138(5):1931-42. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.051

8. Shah DR, Green S, Elliot A, McGahan JP, Khatri VP. Current oncologic applications of radiofrequency ablation therapies. World J Gastrointest Oncol. 2013;5:71-80. https://doi.org/10.4251/wjgo.v5.i4.71

9. Paiella S, Salvia R, Girelli R, Frigerio I, Giardino A, D’Onofrio M, et al. Role of local ablative techniques (Radiofrequency ablation and Irreversible Electroporation) in the treatment of pancreatic cancer. Updates Surg. 2016 Sep;68(3):307-311. DOI: 10.1007/s13304-016-0385-9

10. Kallis Y, Phillips N, Steel A, Kaltsidis H, Vlavianos P, Habib N, Westaby D. Analysis of endoscopic radiofrequency ablation of biliary malignant strictures in pancreatic cancer suggests potential survival benefit. Dig Dis Sci. 2015 Nov;60(11):3449-55. doi: 10.1007/s10620-015-3731-8.

11. Wu TT, Li HC, Li WM, Ao GK, Lin H, Zheng F, Song JY. Percutaneous Intraluminal Radiofrequency Ablation for Malignant Extra hepatic Biliary Obstruction: A Safe and Feasible Method. Dig Dis Sci. 2015;60(7):2158-63. Dig Dis Sci. 2015 Jul;60(7):2158-63. DOI: 10.1007/s10620-015-3547-6

12. Wang J, Zhao L, Zhou C, Gao K, Huang Q, Wei B, Gao J. Percutaneous Intraductal Radiofrequency Ablation Combined with Biliary Stent Placement for Nonresectable Malignant Biliary Obstruction Improves Stent Patency but not Survival. Medicine (Baltimore). 2016 Apr;95(15):e3329. DOI: 10.1097/MD.0000000000003329.

13.Rustagi T, Chhoda A. Endoscopic Radiofrequency Ablation of the Pancreas. Dig Dis Sci. 2017 Apr;62(4):843-850. DOI: 10.1007/s10620-017-4452-y

14. Song TJ, Seo DW, Lakhtakia S, Reddy N, Oh DW, Park DH, et al. Initial experience of EUS guided radiofrequency ablation of unresectable pancreatic cancer. Gastrointest Endosc. 2016 Feb;83(2):440-3. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.048

15. Pai M, Habib N, Senturk H, Lakhtakia S, Reddy N, Cicinnati VR, et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms andneuroendocrine tumors. World J Gastrointest Surg. 2015 Apr 27;7(4):52-9. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52.

16. Ahmed M, Solbiati L, Brace CL, Breen DJ, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Image guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria – a 10-year update. J Vasc Interv Radiol. 2014 Nov;25(11):1691-705.e4. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.08.027

17. Lygidakis NJ, Sharma SK, Papastratis P, Zivanovic V, Kefalourous H, Koshariya M, et al. Microwave ablation in locally advanced pancreatic carcinoma – a new look. Hepatogastroenterology. 2007;54:1305–1310.
18. Carrafiello G, Ierardi AM, Fontana F, Petrillo M, Floridi C, Lucchina N, et al. Microwave ablation of pancreatic head cancer: safety and efficacy. J Vasc Interv Radiol. 2013 Oct;24(10):1513-20. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.07.005.
19. Van den Bijgaart RJE, Eikelenboom DC, Hoogenboom M, Fütterer JJ, den Brok MH, Gosse J. Thermal and mechanical high-intensity focused ultrasound: perspectives on tumor ablation, immune effects and combination strategies. J Vasc Interv Radiol. 2013 Oct;24(10):1513-20. DOI: 10.1016/j.jvir.2013.07.005
20. Zhou Y. High-intensity focused ultrasound treatment for advanced pancreatic cancer. Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:205325. DOI: 10.1155/2014/205325.
21. Wu F. High intensity focused ultrasound: a noninvasive therapy for locally advanced pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2014 Nov 28;20(44):16480-8. DOI: 10.3748/wjg.v20.i44.16480.
22. Diana M, Schiraldi L, Liu Y-Y, Memeo R, Mutter D, Pessaux P, Marescaux J. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepato-biliopancreatic and the digestive system – current state of the art and future perspectives. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016 Aug;5(4):329-44. DOI: 10.21037/hbsn.2015.11.03.
23. Wang K, Zhu H, Meng Z, Chen Z, Lin J, Shen Y, Gao H. Safety evaluation of high intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. Onkologie. 2013;36:88-92. DOI: 10.1159/000348530
24. Sung HY, Jung SE, Cho SH, Zhou K, Han JY, Han ST, et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. Pancreas. 2011;40(7):1080-1086. DOI: 10.1097/mpa.0b013e31821fde24
25. Orsi F, Zhang L, Arnone P, Orgera G, Bonomo G, Vigna PD, et al. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. AJR Am J Roentgenol. 2010 Sep;195(3):W245-52. DOI: 10.2214/AJR.09.3321.
26. Gao HF, Wang K, Meng ZQ, Chen Z, Lin JH, Zhou ZH, et al. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology. 2013 Nov-Dec;60(128):1906-10. DOI: 10.5754/hge13498
27. Wang K, Chen Z, Meng Z, Lin J, Zhou Z, Wang P, et al. Analgesic effect of high intensity focused ultrasound therapy for unresectable pancreatic cancer. Int J Hyperthermia. 2011;27(2):101-7. DOI: 10.3109/02656736.2010.525588.
28. Li PZ, Zhu SH, He W, Zhu LY, Liu SP, Liu Y, et al. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012;11(6):655-60. DOI: 10.1016/s1499-3872(12)60241-0
29. Xiong LL, Hwang JH, Huang XB, Yao SS, He CJ, Ge XH, et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. JOP. 2009;10(2):123-9.
30. Li T, Wang YN, Khokhlova TD, D'Andrea S, Starr F, Chen H, et al. Pulsed high intensity focused ultrasound (pHIFU) enhances delivery of doxorubicin in a preclinical model of pancreatic cancer. Cancer Res. 2015 Sep 15;75(18):3738-46. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0296
31. Lau PC-P, Zheng SF, Ng WT, Yu SC-H. Inoperable pancreatic adenocarcinoma rendered complete remission by high-intensity focused ultrasound concurrent with gemcitabine-capecitabine chemotherapy: Case report and topic review. J Dig Dis. 2012 Jan;13(1):60-4. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00546.x
32. Zhao J, Zhao F, Shi Y, Deng Y, Hu X, Shen H. The efficacy of a new high intensity focused ultrasound therapy for locally advanced pancreatic cancer. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Oct;143(10):2105-2111. DOI: 10.1007/s00432-017-2459-6.
33. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. СПб.: «Аграф+», 2011, 226 с. / Hanewich MD, Manikhas GM. Cryosurgery for pancreatic cancer. St.Petersburg: «Agraf+» Publ., 2011, p. 226. (In Russian).
34. Goel R, Anderson K, Slaton J, Schmidlin F, Vercellotti G, Belcher J, Bischof JC. Adjuvant approaches to enhance cryosurgery. J Biomech Eng. 2009 Jul;131(7):074003. DOI: 10.1115/1.3156804
35. Rombouts SJE, Vogel JA, van Santvoort HC, van Lienden KP, van Hillegersberg R, Busch OR, et al. Systematic review of innovative ablative therapies for the treatment of locally advanced pancreatic cancer. Br J Surg. 2015 Feb;102(3):182-93. DOI: 10.1002/bjs.9716.
36. Xu K, Niu L, Yang D. Cryosurgery for pancreatic cancer. Gland Surg. 2013;2:30-39. Gland Surg. 2013 Feb;2(1):30-9. DOI: 10.3978/j.issn.2227-684X.2013.02.02
37. Niu L, Chen J, He L, Liao M, Yuan Y, Zeng J, et al. Combination treatment with comprehensive cryoablation and immunotherapy in metastatic pancreatic cancer. Pancreas. 2013 Oct;42(7):1143-9. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182965dde.
38. He L, Niu L, Korpan NN, Sumida S, Xiao Y, Li J, et al. Clinical Practice Guidelines for Cryosurgery of Pancreatic Cancer. Pancreas. 2017 Sep;46(8):967-972. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000878.
39. Патютко Ю.И., Подлужный Д.В., Котельников А.Г., Сагайдак И.В. Криохирургический метод в лечении больных злокачественными опухолями поджелудочной железы. РАМН, Хирургическое отделение опухолей печени и поджелудочной железы. 2005 г. / Patyutko UI, Podluzhny DV, Kotelnikov AG, Sagaydak IV. Cryosurgical method in the treatment of patients with malignant tumors of the pancreas. RAMS, Surgical Department of liver and pancreatic tumors. 2005. Available at: http://cryo-pulse.com/ru/publications/cryosurgical-method-in-treatment-of-pancreas-malignant-tumor-cases/ (In Russian).
40. Li J, Chen X, Yang H, Wang X, Yuan D, Zeng Y, et al. Tumour cryoablation combined with palliative bypass surgery in the treatment of unresectable pancreatic cancer: a retrospective study of 142 patients. Postgrad Med J. 2011 Feb;87(1024):89-95. DOI: 10.1136/pgmj.2010.098350
41. Al-Sakere B, Andre F, Bernat C, Connault E, Opolon P, Davalos RV, et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. PloS one. 2007;2:1135. DOI: 10.1371/journal.pone.0001135
42. Edelblute CM, Hornef J, Burcus NI, Norman T, Beebe SJ, Schoenbach K, et al. Controllable Moderate Heating Enhances the Therapeutic Efficacy of Irreversible Electroporation for Pancreatic Cancer. Sci Rep. 2017 Sep 18;7(1):11767. DOI: 10.1038/s41598-017-12227-4.
43. Wendler JJ, Fischbach K, Ricke J, Jürgens J, Fischbach F, Köllermann J, et al. Irreversible Electroporation (IRE): Standardization of Terminology and Reporting Criteria for Analysis and Comparison. Pol J Radiol. 2016 Feb 17;81:54-64. DOI: 10.12659/PJR.896034
44. Martin RC. Irreversible Electroporation of Locally Advanced Pancreatic Head Adenocarcinoma. J Gastrointest Surg. 2013 Oct;17(10):1850-6. DOI: 10.1007/s11605-013-2309-z
45. Månsson C, Bergenfeldt M, Brahmstaedt R, Karlson B-M., Nygren P, Nilsson A. Safety and preliminary efficacy

of ultrasound-guided percutaneous irreversible electroporation for treatment of localized pancreatic cancer. Anticancer Res. 2014 Jan;34(1):289-93.
46. Paiella S, Butturini G, Frigerio I, Salvia R, Armatura G, Bacchion M, et al. Safety and feasibility of Irreversible Electroporation (IRE) in patients with locally advanced pancreatic cancer: results of a prospective study. DigSurg. 2015;32(2):90–97. Dig Surg. 2015;32(2):90-7. DOI: 10.1159/000375323.
47. Månsson C, Brahmstaedt R, Nilsson A, Nygren P, Karlson B-M. Percutaneous irreversible electroporation for treatment of locally advanced pancreatic cancer following chemotherapy or radiochemotherapy. Eur J Surg Oncol. 2016 Sep;42(9):1401-6. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.01.024
48. Vogel JA, Rombouts SJ, van Delden OM, Dijkgraaf MG, van Gulik TM, van Hooft JE, et al. Induction chemotherapy followed by resection or irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer (IMPALA): A prospective cohort study. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Dec;143(12):2607-2618. doi: 10.1007/s00432-017-2513-4
49. Lin M, Liang S, Wang X, Liang Y, Zhang M, Chen J, et al. Percutaneous irreversible electroporation combined with allogeneic natural killer cell immunotherapy for patients with unresectable (stage III/IV) pancreatic cancer: a promising treatment. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Dec;143(12):2607-2618. DOI: 10.1007/s00432-017-2513-4
50. Belfiore MP, Ronza FM, Romano F, PietroIanniello G, Lucia GD, Gallo C, et al. Percutaneous CT-guided irreversible electroporation followed by chemotherapy as a novel neoadjuvant protocol in locally advanced pancreatic cancer: Our preliminary experience. Int J Surg. 2015 Sep;21 Suppl 1:S34-9. DOI: 10.1016/j.ijsu.2015.06.049
51. Деньгина Н.В., Родионов В.В. Основы лучевой терапии злокачественных новообразований: учебно-методическое пособие для врачей и студентов. Ульяновск: УлГУ, 2013. 87 с. [Den'gina NV, Rodionov VV. Osnovy luchevoi terapii zlokachestvennykh novoobrazovanii. Ul'yanovsk, 2013,87 p. (In Russian).
52. Zhu X, Ju X, Cao F, Fang F, Qing S, Shen Y, et al. Safety and efficacy of stereotactic body radiation therapy combined with S-1 simultaneously followed by sequential S-1 as an initial treatment for locally advanced pancreatic cancer (SILAPANC) trial: study design and rationale of a phase II clinical trial. BMJ Open. 2016 Dec 1;6(12):e013220. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013220.
53. Brunner T., Nestle U., Grosu A., Partridge M. SBRT in pancreatic cancer: what is the therapeutic windows? Radiother Oncol. 2015 Jan;114(1):109-16. DOI: 10.1016/j.radonc.2014.10.015
54. Деньгина Н.В., Мозерова Е.Я. Стереотаксическая лучевая терапия и локальная гипертермия в лечении опухолей различных локализаций. Практическая онкология. 2015;16(4):162-73. / Dengina NV, Mozerova EYa Stereotactic body radiotherapy and local hyperthermia in the treatment of various malignant tumors. Practical Oncology. 2015;16(4):162-73 (In Russian).
55. Mellon EA, Hoffe SE, Springett GM, Frakes JM, Strom TJ, Hodul PJ, et al. Long-term outcomes of induction chemotherapy and neoadjuvant stereotactic body radiotherapy for borderline resectable and locally advanced pancreatic adenocarcinoma. Acta Oncol. 2015 Jul;54(7):979-85. DOI: 10.3109/0284186X.2015.1004367
56. Zhu X, Li F, Ju X, Cao F, Cao Y, Fang F, et al. Prognostic role of stereotactic body radiation therapy for elderly patients with advanced and medically inoperable pancreatic cancer. Cancer Med. 2017 Oct;6(10):2263-2270. DOI: 10.1002/cam4.1164
57. Dagoglu N, Callery M, Moser J, Tseng J, Kent T, Bullock A, et al. Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Reirradiation for Recurrent Pancreas Cancer. J Cancer. 2016 Jan 10;7(3):283-8. DOI: 10.7150/jca.13295.
58. Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, et al. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. Gut. 2002;50:549-557. https://doi.org/10.1136/gut.50.4.549
59. Huggett MT, Jermyn M, Gillams A, Illing R, Mosse S, Novelli M, et al. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. Br J Cancer. 2014 Apr 2;110(7):1698-704. DOI: 10.1038/bjc.2014.95

Информация об авторах:

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Петров Леонид Олегович, к.м.н., заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ

Сидоров Дмитрий Владимирович, д.м.н., руководитель отделения абдоминальной онкологии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России

Information about authors:

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

Leonid O. Petrov, MD, PhD, head of the department of radiation and surgical treatment of abdominal diseases, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

Dmitry V. Sidorov, MD, PhD, DSc, head of the department of abdominal oncology, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation