DOI: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27

УДК: 616.37-006.6-08-059

Для цитирования: Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л., Сидоров Д.В., Гришин Н.А., Ложкин М.В., Каприн А.Д. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением НІFU-терапии у больных раком поджелудочной железы. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(3): 18-27. - doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27

For citation: Bolotina L.V., Moskvicheva L.I., Kornietskava A.L., Sidorov D.V., Grishin N.A., Lozhkin M.V., Kaprin A.D. Preliminary evaluation of the effectiveness of HIFU-therapy in patients with pancreatic cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(3): 18-27. - doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27

ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ С ВКЛЮЧЕНИЕМ **НІГИ-ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ** ЖЕЛЕЗЫ

Л.В. Болотина, Л.И. Москвичева, А.Л. Корниецкая, Д.В. Сидоров, Н.А. Гришин, М.В. Ложкин, А.Д. Каприн

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия Россия, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд. 3. E-mail: lbolotina@vandex.ru

Аннотация

Целью исследования является предварительный анализ безопасности и эффективности применения HIFU-терапии на низкоэнергетическом аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) на фоне специфической лекарственной терапии у больных раком поджелудочной железы, не подлежащих хирургическому или химиолучевому лечению. Материал и методы. В исследование включено 24 больных раком поджелудочной железы, получавших лечение на базе МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2016 по 2019 г., из них 17 (71 %) женщин и 7 (29 %) мужчин. Доля пациентов, входящих в возрастные группы пожилого и старческого возраста, составила 79 %. Рак поджелудочной железы IIA стадии диагностирован у 3 (12,5 %) пациентов, IIB стадии – у 5 (21 %), III стадии – у 9 (37,5 %), IV стадии – у 7 (29 %) больных. Всем пациентам проводилась комбинированная терапия, включающая системную химиотерапию и HIFU-терапию. Результаты. Наиболее частыми нежелательными явлениями лечения являлись ожоги кожи (n=6), в том числе III степени – у 2 (8,3 %) пациентов. Локальный склероз подкожной жировой клетчатки был отмечен у 4 (17 %); развитие бессимптомной псевдокисты поджелудочной железы в области HIFU воздействия – у 1 (4 %) пациента. Контроль болевого синдрома был достигнут у 17 (85 %), локальный контроль опухоли – у 19 (79,2 %) больных. Сроки наблюдения за пациентами составили 5-30 мес с медианой - 14,5 мес. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 16 мес, медиана времени до прогрессирования – 9 мес. Общая 6-месячная выживаемость составила 100,0 %, 1-летняя – 75,0 %, 1,5-летняя – 41,7 %, 2-летняя – 17,2 %. Полугодовая выживаемость без прогрессирования равнялась 62,5 %, 1-летняя – 12,5 %. Заключение. Полученные ближайшие и отдаленные результаты являются сопоставимыми с ранее описанными в международной клинической практике, кроме того, они демонстрируют перспективность использования комбинации системной лекарственной терапии и локального термического воздействия у больных раком поджелудочной железы и дальнейшего изучения ее эффективности.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, аденокарцинома, паллиативное лечение, химиотерапия, высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, безопасность, эффективность.

PRELIMINARY EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF HIFU-THERAPY IN PATIENTS WITH PANCREATIC CANCER

L.V. Bolotina, L.I. Moskvicheva, A.L. Kornietskaya, D.V. Sidorov, N.A. Grishin, M.V. Lozhkin, A.D. Kaprin

P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia 3, 2nd Botkin passage, 125284, Moscow, Russia. E-mail: lbolotina@yandex.ru

Abstract

Purpose: to conduct a preliminary analysis of the safety and effectiveness of HIFU-therapy with a lowenergy HIFU-2001 device (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) performed concurrently with chemotherapy in pancreatic cancer patients who are not suitable for surgery or chemoradiotherapy. Material and Method. The study included 24 pancreatic cancer patients who were treated at the Hertsen Moscow Oncology Research Institute in the period from 2016 to 2019. There were 17 (71 %) women and 7 (29 %) men. The percentage of patients in the elderly group was 79 %. Stage IIA pancreatic cancer was diagnosed in 3 (12.5 %) patients, stage II in 5 (21 %) patients, stage III in 9 (37.5 %) patients, and stage IV in 7 (29 %) patients. All patients received combination therapy, including systemic chemotherapy and HIFU-therapy. Results. The most frequent adverse events of treatment were skin burns (n=6), with third-degree burns occurring in 2 (8.3 %) patients. Local sclerosis of subcutaneous adipose tissue was observed in 4 (17 %) patients; development of asymptomatic pancreatic pseudocysts in the area of HIFU exposure was observed in 1 (4 %) patient. Pain control was achieved in 17 (85 %) patients, and local tumor control was achieved in 19 (79.2 %) patients. The follow-up time ranged from 5 to 30 months with a median time of 14.5 months. The median total life expectancy of patients was 16 months, and the median time to progression was 9 months. The overall 6-month survival rate was 100 %. The 1- and 1.5-year survival rates were 75.0 % and 41.7 %, respectively. The 2-year survival rate was 17.2 %. The 6-month and 1-year disease-free survival rates were 62.5 % and 12.5 %, respectively. Conclusion. The short- and long-term outcomes were consistent with those described in other studies, which indicated that a combination of systemic drug therapy and HIFU-therapy is an appropriate approach for the treatment of patients with pancreatic cancer.

Key word: pancreatic cancer, adenocarcinoma, palliative care, chemotherapy, high-intensity focused ultrasound therapy, HIFU-therapy, safety, efficacy.

Введение

Несмотря на достижения фундаментальной науки и совершенствование технологий современной медицины, борьба с онкологическими заболеваниями остается одним из наиболее приоритетных направлений деятельности большинства развитых стран. Однако успехи в этом направлении во многом зависят от конкретной нозологической формы опухоли. Одной из наиболее неблагоприятных нозологий остается рак поджелудочной железы (РПЖ), при котором соотношение уровня годичной смертности и уровня заболеваемости достигает 98 % [1]. В США рак поджелудочной железы является 4-й ведущей причиной смерти от онкологических заболеваний [2]. По данным ряда исследований, общая 1-летняя выживаемость пациентов с РПЖ составляет 26 % и практически не зависит от принадлежности страны исследования к группе развитых или развивающихся [3]. Локализованный РПЖ выявляется у 9,4 % пациентов, но даже в этом случае общая 5-летняя выживаемость (ОВ) не превышает 29,3 %. При местнораспространенном РПЖ уровень 5-летней ОВ достигает 10 %. Генерализованная форма опухоли на момент

выявления диагностируется у 52 % пациентов с показателем 5-летней ОВ, равным 2,6 % [4, 5].

В Российской Федерации РПЖ характеризуется наименьшим удельным весом морфологической верификации (65,8 %), максимальными показателями несвоевременной диагностики (58,9 % выявления на IV стадии), крайне низким показателем завершенности радикального лечения, высоким уровнем летальности пациентов в течение года с момента установления диагноза (66,9 %) [6].

Лишь 15–25 % больных РПЖ может быть выполнено радикальное хирургическое вмешательство, в связи с чем имеется острая необходимость в развитии и широком внедрении в клиническую практику новых методов паллиативного противоопухолевого лечения, способствующих увеличению продолжительности жизни пациентов, а также контролю за клиническими проявлениями болезни, сохранению или повышению качества жизни [7]. Одним из наиболее активно изучаемых в последние годы методов паллиативного лечения больных РПЖ является комбинация системной химиотерапии и высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии (high intensity focused

ultrasound therapy, HIFU-терапии) для максимального воздействия на зону поражения.

НІГО-терапия представляет собой неинвазивный метод термического воздействия, основные биологические эффекты которого представлены термическим и кавитационным повреждением клеток опухоли, деструкцией мелких кровеносных сосудов опухоли, локальной и системной иммунной реакцией на продукты клеточного распада [8]. В настоящее время данная технология применяется для лечения доброкачественных и злокачественных новообразований различных органов в качестве самостоятельного метода либо в комбинации с другими вариантами противоопухолевой терапии [9].

Проведение HIFU-терапии на фоне системной химиотерапии у пациентов с местнораспространенным РПЖ позволяет достигать медианы общей продолжительности жизни в 12,5 мес, а также общей 6-месячной и 1-летней выживаемости – до 94,25 % и 59,34 % соответственно [10–12].

По данным J. Vidal-Jove et al., комбинированное лечение 43 больных РПЖ III—IV стадии позволило добиться полного ответа опухоли в 11 (25 %) случаях, медианы общей продолжительности жизни, равной 16 мес, общей 4,2-летней выживаемости — 33,5 %. Однако ожоги кожи III степени, требующие выполнения пластической операции, наблюдались у 2 (4,7 %) пациентов, у 1 (2,3 %) отмечено развитие острого панкреатита с желудочно-кишечным кровотечением [13].

Сегодня на мировом рынке существует значительное число аппаратов для проведения процедур HIFU, характеризующихся различными энергетическими параметрами, методиками проведения процедур, с чем, вероятнее всего, связаны различный характер и частота нежелательных явлений, а также ранние и отдаленные результаты применения.

Целью исследования является предварительный анализ безопасности и эффективности применения HIFU-терапии на низкоэнергетическом

аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) на фоне специфической лекарственной терапии рака поджелудочной железы.

Материал и методы

В исследование включено 24 пациента с РПЖ, получавших лечение на базе МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2016 по 2019 г., из них 17 (71 %) женщин и 7 (29 %) мужчин, в возрасте 42–81 год (средний возраст – 67,5 года). Доля пациентов, входящих в возрастные группы пожилого и старческого возраста, составила 79 % (рис. 1).

Критериями включения являлись: наличие гистологического или цитологического полтверждения диагноза; наличие метастатического процесса, либо инструментальных признаков нерезектабельности опухоли, либо принадлежность больных к категории неоперабельных в связи с тяжелой сопутствующей патологией; наличие четкой визуализации опухоли при ультразвуковом исследовании; статус ECOG ≤2; уровень активности по шкале Карновского ≥60 %; уровни общего, прямого и непрямого билирубина крови в пределах референсных значений; уровень гемоглобина $\geq 100 \, \text{г/л}$, тромбоцитов $\geq 80 \times 10^9 / \text{л}$; наличие компенсированной сопутствующей патологии; способность пациента соблюдать технологию проведения HIFU процедуры (неподвижное положение в прон-позиции); предполагаемое время дожития не менее 3 мес.

Согласно классификации TNM 7-го пересмотра, рак поджелудочной железы IIA стадии был диагностирован у 3 (12,5 %), IIB стадии – у 5 (21 %), III стадии – у 9 (37,5 %), IV стадии – у 7 (29 %) больных (табл. 1). У 17 (71 %) пациентов злокачественная опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 5 (21 %) – в теле, у 2 (8 %) – в хвосте органа. Во всех случаях морфологически опухоль была представлена аденокарциномой.

Размер опухоли, определяемый посредством компьютерной томографии, варьировал от 18 мм до 68 мм (средний – 45 мм). Объем новообразований

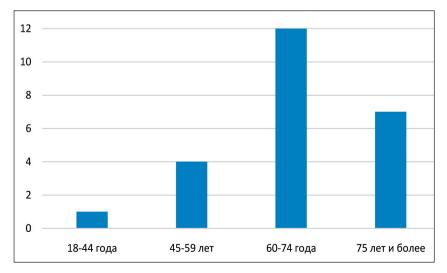


Рис. 1. Распределение пациентов по возрастным группам (ось абсцисс – возрастные группы, лет; ось ординат – число пациентов)

Fig. 1. The distribution of patients according to age groups (x-axis – age group, years; y-axis – the number of patients)

Таблица 1/Table 1 Распределение пациентов с различной локализацией опухоли по стадии заболевания и значениям Т, N, M (классификация TNM 7-е издание)

Distribution of patients by disease stage and T, N, M classification (7 ed.)

Локализация опухоли/ Tumor location	Стадия/Stage	TNM	Число пациентов/ Number of patients	Bcero/Total
Проксимальная/ Proximal	IIA	T3N0M0	2	
	IIB	T3N1M0	4	
	III	T4N0M0	3	17
		T4N1M0	2	1 /
	IV	T3N1M1	3	
		T4N0M1	2	
		T4N1M1	1	
Дистальная/ Distal	IIA	T3N0M0	1	
	IIB	T3N1M0	1	
	III	T4N0M0	1	7
		T4N1M0	3	
	IV	T4N1M1	1	

как эллипсоидного тела определяли по формуле: длина, мм \times ширина, мм \times высота, мм \times 0,5. Таким образом, минимальный объем опухоли составил 1,6 см³, максиальный -84.8 см³ (средний -31.1 см³).

У всех больных имела место клинико-инструментально или лабораторно подтвержденная комбинированная сопутствующая патология. Компенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, хроническая сердечная недостаточность, варикозная трансформация вен нижних конечностей) были выявлены у 18 (75 %), эндокринной системы (сахарный диабет, зоб щитовидной железы) — у 9 (37,5 %), желудочнокишечного тракта (хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в стадии рубцевания, желчекаменная болезнь, гастроэзофагеальный рефлюкс) — у 8 (33 %) человек.

У 20 (83 %) пациентов на начало комбинированного лечения имелся хронический болевой синдром. При оценке выраженности данного синдрома по визуально-аналоговой шкале боли уровень болевых ощущений пациентов находился в диапазоне от 2 до 9 единиц (среднее значение — 4,82). При этом стоит отметить, что уровень боли от 6 баллов (ограничение повседневной активности больного) и более имел место у половины пациентов (рис. 2).

При оценке общего состояния больных по шкале ECOG половина пациентов (n=12) соответствовали 1 баллу, остальные -2 баллам. По индексу Карновского активность пациентов составляла 60-90 % (средняя -78,5 %).

Всем пациентам проводилась комбинированная терапия, включающая системную химиотерапию

и HIFU-терапию. Двадцать человек получали монохимиотерапию: 3 больных — капецитабин, 17 — гемцитабин (при прогрессировании опухоли и сохранении удовлетворительного общего статуса схема химиотерапии менялась на капецитабин, иринотекан). Четыре человека с IV стадией заболевания и в хорошем функциональном статусе (ECOG1) получали полихимиотерапию по схеме FOLFIRINOX, с переходом при прогрессировании болезни на режим гемцитабин + паb-паклитаксел.

Сеансы HIFU-терапии проводились между днями внутривенного введения химиопрепаратов либо параллельно с приемом капецитабина ежедневно. Локальное лечение проводилось на аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) курсами по 6–8 сеансов в стационарном или амбулаторном режиме (рис. 3).

Общее число курсов HIFÚ-терапии составило 2-18. Сеансы локального воздействия осуществлялись со следующими параметрами: частота излучения $1,0\pm0,1$ МГц, фокусное расстояние излучающих линз 150 мм; длительность инсонации -200 мсек, длительность паузы между импульсами 50 мсек; число повторения импульсов -100-200 ударов в одну точку; средняя мощность инсонации за курс -300-650 Вт; длительность одного сеанса HIFU-терапии -35-50 мин.

Интенсивность болевых ощущений пациента во время процедуры HIFU регулировалась уровнем акустической мощности. После окончания инсонации акустическое окно (кожа и подкожная клетчатка) обследовалось на предмет выявления нежелательных явлений проведения процедуры.

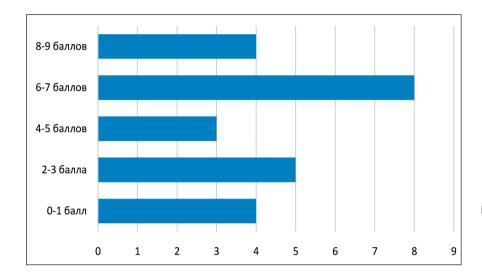


Рис. 2. Распределение пациентов по степени выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале боли (ось абсцисс – число пациентов; ось ординат – уровень боли, единиц)

Fig. 2. Distribution of patients according to the severity of pain according to the visual-analog pain scale (x-axis – the number of patients; y-axis – the level of pain, units)



Рис. 3. Аппарат для проведения HIFU-терапии – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) Fig. 3. HIFU therapy Device – HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd)

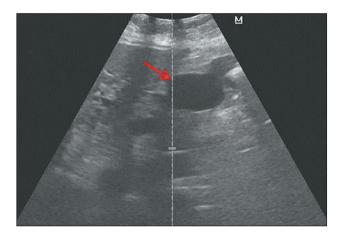


Рис. 4. Ультрасонограмма псевдокисты поджелудочной железы: сформированная полость с анэхогенным содержимым, ровные четкие контуры, тонкая рыхлая капсула Fig. 4. Ultrasound image of pancreatic pseudocysts: cavity with ane

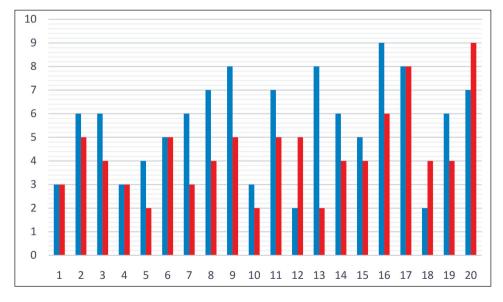


Рис. 5. Уровень болевого синдрома пациентов по визуально-аналоговой шкале боли до начала лечения (синие столбцы) и в процессе него (красные столбцы) (ось абсцисс – число пациентов; ось ординат – уровень боли, единиц)

Fig. 5. The level of pain on the visual-analog pain scale before treatment (blue columns) and during treatment (red columns) (x-axis – the number of patients; y-axis – the level of pain, units)

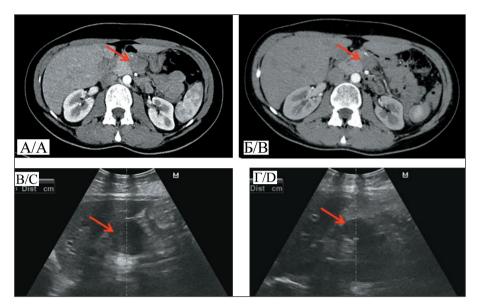


Рис. 6. Изменения размеров первичного опухолевого очага в поджелудочной железе в процессе лечения: A – КТ опухоли тела поджелудочной железы, размером 28×26×25 мм до начала лечения; Б – КТ опухоли тела поджелудочной железы, размером 23×18×19 мм, после 6-го курса лечения;

В – ультрасонограмма опухолевого образования головки поджелудочной железы, размером 47×39×32 мм, до начала терапии; Г – ультрасонограмма опухолевого образования головки поджелудочной железы, размером 33×36×30 мм, после 8-го курса комбинированного лечения

Fig. 6. Changes in size of the primary tumor after treatment: A – CT image of the tumor measuring 28×26×25 mm before starting combined treatment; B – CT image of the pancreatic body tumor measuring 23×18×19mm after 6 courses of treatment; C – Ultrasound image of the pancreatic head tumor measuring 47×39×32 mm before the start of therapy; D – Ultrasound image of the pancreatic head tumor measuring 33×36×30 mm after 8 courses of combined treatment

Результаты

Осложнения после HIFU-терапии наблюдались у 8 пациентов, из них ожоги кожи имели место у 6 (25 %) больных; ожоги III степени — у 2 (8,3 %), склероз подкожной жировой клетчатки — у 4 (17 %); развитие псевдокисты поджелудочной железы в области HIFU-воздействия — у 1 (4 %) пациента (рис. 4).

Эффективность лечения с точки зрения уменьшения выраженности болевого синдрома оценена у всех больных, отмечавших болевые ощущения на момент включения в исследование. Среди 20 больных снижение уровня болевого синдрома в процессе комбинированной терапии наблюдалось у 13 (65 %) человек, 4 (20 %) пациента отметили отсутствие изменения уровня боли, 3 (15 %) больных — его увеличение. Диапазон снижения уровня боли составил 1—6 единиц по визуально-аналоговой шкале боли (среднее значение — 2,5). Уровень болевого синдрома от 6 баллов и более сохранялся у 3 пациентов (рис. 5).

Непосредственная эффективность лечения оценивалась по критериям RECIST 1.1. Частота объективного ответа составила 12,5 % (уменьшение максимального размера опухоли в процессе лечения на 30 % и более отмечено у 3 пациентов). Дополнительно у 16 (66,7 %) больных зафиксирована длительная (более 6 мес) стабилизация процесса. Таким образом, локальный контроль был достигнут у 79,2 % пациентов. Регрессия объема новообразо-

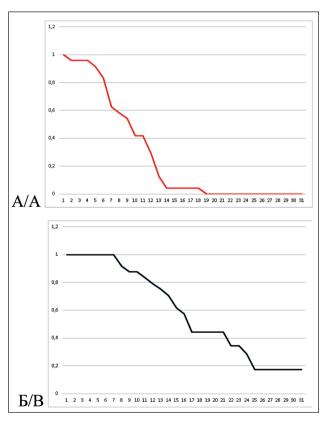
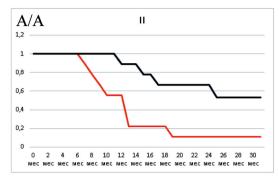
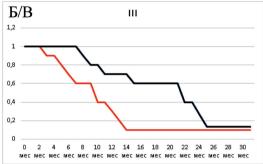


Рис. 7. Показатели выживаемости пациентов: A – без прогрессирования; Б – общая выживаемость (ось абсцисс – период времени, мес; ось ординат – выживаемость, %) Fig. 7. The survival rate of patients without progression (A), overall survival of patients (B) (the x-axis – a time period, a month; the y-axis – the survival of patients, %)





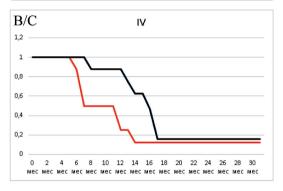


Рис. 8. Показатели общей выживаемость (график синего цвета) и выживаемости без прогрессирования (график красного цвета) в зависимости от стадии заболевания:

А – II стадия; Б – III стадия; В – IV стадия

(ось абсцисс – период времени, мес;
ось ординат – выживаемость, %)

Fig. 8. Overall survival (blue graph) and progression-free survival (red graph) in patients depending on the stage of the disease:

A – stage II, B – stage III, C – stage IV (x-axis – time period, month; y-axis – patient survival, %)

ваний отмечена у 9 (37,5 %) больных и составила 21–82 % (среднее значение – 51,9 %) (рис. 6).

Сроки наблюдения за пациентами составили 5–30 мес с медианой – 14,5 мес. На момент проведения промежуточного анализа 15 больных умерли от прогрессирования заболевания. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 16 мес, медиана времени до прогрессирования – 9 мес. Для определения показателей выживаемости был использован метод Карlan—Меіег. Общая 6-месячная выживаемость составила 100,0 %, 1-летняя – 75,0 %, 1,5-летняя – 41,7 %, 2-летняя – 17,2 %. Полугодовая выживаемость пациентов без прогрессирования оказалась равна 62,5 %, 1-летняя – 12,5 % (рис. 7). При анализе эффективности данного вида

комбинированного лечения в зависимости от стадии процесса было отмечено, что она ожидаемо оказалась выше у пациентов с РПЖ ІІ и ІІІ стадий (рис. 8). Полученная закономерность объясняется более частым прогрессированием заболевания у пациентов с РПЖ IV стадии в зонах отдаленного метастазирования, не подвергавшихся воздействию НІГИ.

Обсуждение

Сегодня на мировом рынке существует значительное число аппаратов для проведения процедур HIFU, особенности использования которых представлены в табл. 2.

В 2017 г. J. Zhao et al. продемонстрировали преимущество использования низкомощностных аппаратов для HIFU-терапии при комбинированном лечении. Авторами проведен ретроспективный анализ эффективности терапии у 38 пациентов с РПЖ III стадии. Медиана общей выживаемости больных, лечение которых осуществлялось на низкоэнергетическом аппарате, составила 10,3 мес, на высокомощностных аппаратах — 6,0 мес (р=0,018). Статистически значимой разницы в частоте нежелательных явлений при проведении процедур HIFU не выявлено [25].

В настоящем исследовании продемонстрирована относительная безопасность проведения HIFU-терапии на низкоэнергетическом аппарате HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., Ltd) на фоне специфической лекарственной терапии у больных раком поджелудочной железы. Развития осложнений, требующих проведения оперативного вмешательства, не отмечено. Наиболее частыми нежелательными явлениями являлись ожоги кожи (6 пациентов из 24), III степень которых имела место у 2 (8,3 %) пациентов, возникновение которых не препятствовало продолжению системного лечения. Всем больным с ожогами кожи проводилось консервативное местное лечение. Локальный склероз подкожной жировой клетчатки был отмечен у 4 (17 %) больных; развитие бессимптомной псевдокисты поджелудочной железы в области HIFU-воздействия – у 1 (4 %) пациента.

В настоящем исследовании контроль болевого синдрома был достигнут у 17 (85 %) пациентов, локальный контроль опухоли — у 19 (79,2 %) больных. Полученные результаты сопоставимы с ранее описанными в международной клинической практике. Медиана общей продолжительности жизни пациентов составила 16 мес, общая 1-летняя выживаемость — 75,0 %. Данные показатели также являются сопоставимыми с результатами проведенных ранее зарубежных исследований, однако небольшое число больных в настоящем исследовании пока не позволяет сделать однозначные выводы.

Таблица 2/Table 2

Сравнительная характеристика параметров, показателей безопасности и эффективности использования аппаратов для проведения процедур HIFU [10–24]

Comparative characteristics of parameters, safety indicators and efficiency of using devices for HIFU procedures [10–24]

Характеристика/ Characteristics	Аппараты, генерирующие УЗ волны высокой интенсивности/ Devices generating high-intensity ultrasound waves JC HIFU system (Chongqing Haifu Tech Co. Ltd, Chongqing, China)	Аппараты, генерирующие УЗ волны низкой интенсивности/ Devices generating low-intensity ultrasound waves FEPBY02 HIFU system (Yuande Biomedical Engineering Co. Ltd, Beijing, China)/ HIFUNIT-9000 system (Shanghai A&S Sci-Tec Co., Ltd, Shanghai, China)	
Интенсивность УЗ волн/ Intensity of ultrasound waves	5–20 кВт/см²/ 5–20 kW/cm²	менее 3 кВт/см²/ less than 3 kW/cm²	
Кратность выполнения процедур/ Multiplicity of procedures	Однократно/ Once	2–10 процедур в течение 10–14 дней/ 2–10 procedures for 10–14 days	
Необходимость в наркозе/ седации/ Need for anesthesia/sedation	Имеется/ Yes	Отсутствует/ No	
Режим пребывания паци- ента/ Patient stay mode	Стационарный/ Inpatient	Стационарный, амбулаторный/ Inpatient, outpatient	
Основные осложнения терапии/ Major complications of therapy	Боль в животе, лихорадка, тошнота — 57,1 %/ Abdominal pain, fever, nausea 57.1 % Ожоги кожи II—III степени — 4,7 %/ Skin burns of 2—3 degrees 4.7 % Острый панкреатит — 2,3 %/ Acute pancreatitis — 2.3 % Образование панкреатического свища — 4,1 %/ Formation of pancreatic fistula — 4.1 %. Желудочно-кишечное кровотечение — 2,0 %/ Gastrointestinal bleeding — 2.0 %	Боль в животе, лихорадка, тошнота, кожная сыпь — $28,7 \%$ / Abdominal pain, fever, nausea, skin rash — 28.7% Локальный склероз подкожной жировой клетчат-ки — $6,7 \%$ / Local sclerosis of subcutaneous fatty tissue — 6.7% . Обструктивная желтуха — $5,2 \%$ / Оbstructive jaundice — 5.2% Поверхностные ожоги кожи — $3,4 \%$ / Superficial skin burns — 3.4% Развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы — $1,1 \%$ / Development of asymptomatic pseudocysts of the pancreas — 1.1%	
Контроль болевого синдрома/ Pain control	78,6–87,5 %	80,6–100 %	
Локальный контроль опухоли/ Local tumor control	78,2–82,0 %	76,3–78,2 %	
Отдаленные результаты применения в комбинации с химиотерапией/ Long-term outcomes	Медиана продолжительности жизни больных РПЖ III ст. – до 12,4 мес, IV ст. – до 6 мес/ Median survival of patients with stage III pancreatic cancer – 12.4 months, stage IV – 6 months. Общая 1-летняя выживаемость – 49,9 %/ Overall 1-year survival rate – 49.9 %	Медиана продолжительности жизни больных РПЖ III ст. – до 12,2 мес, IV ст. – до 5,4 мес/ Median survival of patients with stage III pancreatic cancer – 12.2 months, stage IV – 6 months Общая 1-летняя выживаемость – 59,34 %/ Overall 1-year survival rate – 59.34 %	

Заключение

Предварительный анализ эффективности комбинированного лечения с включением системной химиотерапии и HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы продемонстрировал удовлетворительную переносимость и относительную безопасность данной методики. Возможность применения монокомпонентных схем химиотерапии, а также описанный эффект снижения уровня вы-

раженности болевого синдрома на фоне лечения способствуют сохранению, а в ряде случаев и росту качества жизни пациентов. Полученные ближайшие и отдаленные результаты показали перспективность дальнейшего изучения эффективности комбинации системной лекарственной терапии и локального термического воздействия у больных, которым не показана радикальная операция.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Ilic M., Ilic I. Epidemiology of pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2016 Nov 28; 22(44): 9694–9705. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9694.
- 2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA Cancer
- J Clin. 2019 Jan; 69(1): 7–34. doi: 10.3322/caac.21551.
 3. Lepage C., Capocaccia R., Hackl M., Lemmens V., Molina E., Pierannunzio D., Sant M., Trama A., Faivre J.; EUROCARE-5 Working Group. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5. Eur J Cancer. 2015 Oct; 51(15): 2169–2178. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.034.
- 4. Wang H., Liu J., Xia G., Lei S., Huang X., Huang X. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study. Sci Rep. 2020; 10(1): 7048. doi: 10.1038/s41598-020-64068-3.
- 5. Ansari D., Tingstedt B., Andersson B., Holmquist F., Sturesson C., Williamsson C., Sasor A., Borg D., Bauden M., Andersson R. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow. Future Oncol. 2016; 12(16): 1929-46. doi: 10.2217/fon-2016-0010.
- 6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. М., 2019. 236 c. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2018. Moscow, 2019. 236 p. (in Russian)].
- 7. *Goodman M.D.*, *Saif M.W.* Adjuvant therapy for pancreatic cancer. JOP. 2014 Mar 10; 15(2): 87–90. doi: 10.6092/1590-8577/2324.
- 8. Zhou Y.F. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation. World J Clin Oncol. Jan 10, 2011; 2(1): 8-27. doi: 10.5306/ wjco.v2.i1.8.
- 9. Izadifar Z., Izadifar Z., Chapman D., Babyn P. An Introduction to High Intensity Focused Ultrasound: Systematic Review on Principles, Devices, and Clinical Applications. J Clin Med. 2020; 9(2): 460. doi: 10.3390/jcm9020460.
- 10. Ji Y., Zhang Y., Zhu J., Zhu L., Zhu Y., Hu K., Zhao H. Response of patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma to high-intensity focused ultrasound treatment: a single-center, prospective, case series in China. Cancer Manag Res. 2018 Oct 9; 10: 4439-46. doi: 10.2147/ CMAR.S173740.
- 11. Tao S.F., Gu W.H., Gu J.C., Zhu M.L., Wang Q., Zheng L.Z. A Retrospective Case Series Of High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer. Onco Targets Ther. 2019 Nov; 12: 9735-45. doi: 10.2147/OTT.S220299.
- 12. Lv W., Yan T., Wang G., Zhao W., Zhang T., Zhou D. High-intensity focused ultrasound therapy in combination with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma. Ther Clin Risk Manag. 2016 May 2; 12: 687-91. doi: 10.2147/TCRM.S90567.
- 13. Vidal-Jove J., Perich E., Del Castillo M.A. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer. Ultrason Sonochem. 2015 Nov; 27: 703-706. doi: 10.1016/j. ultsonch.2015.05.026.
- 14. 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.

- 15. Diana M., Schiraldi L., Liu Y.Y., Memeo R., Mutter D., Pessaux P., Marescaux J. High intensity focused ultrasound (HIFU) applied to hepatobilio-pancreatic and the digestive system-current state of the art and future perspectives. Hepatobiliary Surg Nutr. 2016; 5(4): 329–44. doi: 10.21037/ hbsn 2015 11 03
- 16. 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(3): 88–92. doi: 10.1159/000348530.
- 17. Sung H.Y., Jung S.E., Cho S.H., Zhou K., Han J.Y., Han S.T., Kim J.I., Kim J.K., Choi J.Y., Yoon S.K., Yang J.M., Han C.W., Lee Y.S. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer. Pancreas. 2011 Oct; 40(7): 1080-6. doi: 10.1097/ MPA.0b013e31821fde24.
- 18. Orsi F., Zhang L., Arnone P., Orgera G., Bonomo G., Vigna P.D., Monfardini L., Zhou K., Chen W., Wang Z., Veronesi U. High-intensity focused ultrasound ablation: effective and safe therapy for solid tumors in difficult locations. Am J Roentgenol. 2010 Sep; 195(3): W245–52. doi: 10.2214/AJR.09.3321.
- 19. Gao H.F., Wang K., Meng Z.Q., Chen Z., Lin J.H., Zhou Z.H., Wang P., Shi W.D., Sheng Y.H. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. Hepatogastroenterology. 2013 Nov-Dec; 60(128): 1906–10. doi: 10.5754/hge13498.
- 20. Wang K., Chen Z., Meng Z., Lin J., Zhou Z., Wang P., Chen L., Liu L. 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.
- 21. Li P.Z., Zhu S.H., He W., Zhu L.Y., Liu S.P., Liu Y., Wang G.H., Ye F. High-intensity focused ultrasound treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2012 Dec 15; 11(6): 655-60. doi: 10.1016/s1499-3872(12)60241-0.
- 22. Xiong L.L., Hwang J.H., Huang X.B., Yao S.S., He C.J., Ge X.H., Ge H.Y., Wang X.F. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. JOP. 2009 Mar 9; 10(2): 123-9
- 23. Lau P.C., Zheng S.F., Ng W.T., Yu S.C. 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.
- 24. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местнораспространенном раке поджелудочной железы. Исследования и практика в медицине. 2018; 5(2): 86–99. [Moskvicheva L.I., Petrov L.O., Sidorov D.V. The possibilities of modern methods of ablation in nonresectable locally advanced pancreatic cancer. Research'n Practical Medicine Journal. 2018; 5(2): 86–99. (in Russian)]. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10.
- 25. 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; 143(10): 2105-11. doi: 10.1007/s00432-017-2459-6.

Поступила/Received 01.06.2020 Принята в печать/Accepted 28.07.2020

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии, Московский научноисследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 2787-5414. ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научноисследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 8321-3464. ORCID: 0000-0002-5750-8492.

Корниецкая Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). ORCID: 0000-0003-0092-0459. SPIN-код: 2651-7158.

Сидоров Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, руководитель отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1670-3690. ORCID: 0000-0002-8282-9351.

Гришин Николай Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4707-7941. ORCID: 0000-0003-1703-9115.

Ложкин Михаил Владимирович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 4982-5909. ORCID: 0000-0003-1125-1131.

Каприн Андрей Дмитриевич, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Московского научноисследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России (г. Москва, Россия). SPIN-код: 1759-8101. ORCID: 0000-0001-8784-8415.

ВКЛАД АВТОРОВ

Болотина Лариса Владимировна: разработка концепции научной работы, рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Москвичева Людмила Ивановна: разработка концепции научной работы, сбор материала исследования, статистическая обработка, написание статьи.

Корниецкая Анна Леонидовна: разработка концепции научной работы, сбор материала исследования.

Сидоров Дмитрий Владимирович: рецензирование, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Гришин Николай Александрович: сбор материала исследования, проведение анализа полученных данных.

Ложкин Михаил Владимирович: сбор материала исследования, рецензирование.

Каприн Андрей Дмитриевич: анализ научной работы, рецензирование.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Larisa V. Bolotina, MD, DSc, Head of Chemotherapy Department, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-4879-2687.

Liudmila I. Moskvicheva, MD, Oncologist, 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 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-5750-8492.

Anna L. Kornietskaya, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Chemotherapy, P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-0092-0459.

Dmitry V. Sidorov, MD, 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 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0002-8282-9351.

Nikolai A. Grishin, MD, PhD, Leading Researcher, 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 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1703-9115.

Mikhail V. Lozhkin, MD, PhD, Leading Researcher, 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 (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0003-1125-1131.

Andrey D. Kaprin, MD, DSc, Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Director of P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Radiology Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia). ORCID: 0000-0001-8784-8415.

AUTHOR CONTRIBUTION

Larisa V. Bolotina: study conception and design, manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Liudmila I. Moskvicheva: study conception and design, acquisition of data, statistical analysis, manuscript writing.

Anna L. Kornietskaya: study conception and design, data collection.

Dmitry V. Sidorov: manuscript review, study analysis, critical revision of manuscript for important intellectual content.

Nikolai A. Grishin: data collection, data analysis.

Mikhail V. Lozhkin: data collection, manuscript review.

Andrey D. Kaprin: manuscript review, study analysis.

Funding

This study required no additional funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.