

Чрескожная необратимая электропорация при местно-распространенном раке поджелудочной железы: обзор литературы и клинический случай

А.Н. Поляков¹, Ю.И. Патютко¹, И.В. Погребняков¹, Б.И. Долгушин¹, В.Н. Шолохов¹, О.С. Власенко¹, И.С. Базин¹, Д.М. Кангиева¹, К.А. Романова¹, В.А. Кожушков², И.А. Кожушков², Д.В. Подлужный¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Александр Николаевич Поляков dr.alexpr@gmail.com

Введение. Результаты применения методов локального воздействия при местно-распространенном раке поджелудочной железы (МРРПЖ) противоречивы, наиболее частым методом является лучевая терапия. Другие методы воздействия применяются реже, один из них – необратимая электропорация (НЭП). Большая часть авторов указывают на приемлемый уровень осложнений и летальности, но без улучшения отдаленных результатов. Результаты двух метаанализов указывают на целесообразность применения метода у отобранных пациентов. Акцентируется внимание на том, что следует отдавать предпочтение малоинвазивным способам использования метода, поскольку накоплен определенный опыт применения чрескожного доступа для НЭП при МРРПЖ. Для навигации могут использоваться компьютерная томография, ультразвуковое наведение. Уровень осложнений достигает 50 %. Летальность при чрескожном доступе отсутствует или не превышает 5 %, отдаленные результаты не отличаются от результатов НЭП, выполненной во время лапаротомии.

Цель исследования – оценка авторского опыта применения чрескожной НЭП при раке поджелудочной железы в виду отсутствия подобного опыта у коллег в России.

Материалы и методы. Процедура чрескожной НЭП при раке поджелудочной железы выполнена у пациентки 53 лет по поводу МРРПЖ после успешной индукционной терапии. Осуществлялось поэтапное импульсное воздействие с помощью установленных под ультразвуковым контролем электродов на опухолевый инфильтрат. В диагностических целях применялись магнитно-резонансная томография, компьютерная томография и другие виды исследований.

Результаты. Отмечено уменьшение размеров опухолевого инфильтрата после индукционной терапии при сохранении вовлечения общей печеночной артерии и полного блока воротной и верхней брыжеечной вен с развитием коллатералей, что не позволило выполнить панкреатодуоденальную резекцию. Ультразвуковая навигация с неоднократным контролем расположения электродов с помощью плоскодетекторной компьютерной томографии позволила адекватно и безопасно их установить, а в последующем – убедиться в отсутствии осложнений. Результаты магнитно-резонансной томографии, выполненной до и после процедуры, показали отсутствие прогрессирования заболевания в течение 3,5 мес после процедуры, в том числе в зоне воздействия. Отмечено уменьшение опухоли в рамках частичного ответа.

Заключение. Подтверждены безопасность и отсутствие последующих осложнений при применении метода чрескожного доступа для НЭП при МРРПЖ. Наблюдение за пациенткой позволит более корректно высказаться о возможности метода обеспечить длительный локальный контроль заболевания при МРРПЖ.

Ключевые слова: нерезектабельный неметастатический рак поджелудочной железы, методы локальной деструкции опухоли, комбинированная терапия, плоскодетекторная компьютерная томография, необратимая электропорация

Для цитирования: Поляков А.Н., Патютко Ю.И., Погребняков И.В. и др. Чрескожная необратимая электропорация при местно-распространенном раке поджелудочной железы – обзор литературы и клинический случай. Тазовая хирургия и онкология 2023;13(1):45–53. DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-1-45-53

Percutaneous irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer – a review and a case report

A.N. Polyakov¹, Yu.I. Patyutko¹, I.V. Pogrebnyakov¹, B.I. Dolgushin¹, V.N. Sholohov¹, O.S. Vlasenko¹, I.S. Bazin¹, D.M. Kantieva¹, K.A. Romanova¹, V.A. Kozhushkov², I.A. Kozhushkov², D.V. Podluzhnyi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Alexandr Nikolaevich Polyakov *dr.alex@gmail.com*

Background. The results of local destruction methods in locally advanced pancreatic cancer (LAPCa) are contradictory. Radiation therapy is the most commonly used. Other methods are used much less frequently, irreversible electroporation (IRE) is one of them. Most authors indicate an acceptable level of complications and mortality, but without an improvement in long-term results. The results of two meta-analyses have been published, the authors indicate the possibility of using the IRE in selected patients. The authors also point out that minimally invasive methods of using the IRE be preferred. Some experience has been gained in the use of percutaneous access for IRE in LAPCa. Computed tomography, ultrasound guidance can be used for navigation. The level of complications can reach 50 %. Mortality with percutaneous access, as a rule, is absent or does not exceed 5 %. Long-term results are the same with the results of open IRE.

Aim. To share authors experience of using percutaneous irreversible electroporation in pancreatic cancer, because there are no references to the use of percutaneous IRE in LAPCa in Russia.

Materials and methods. The IRE was performed for 53-year female patient with LAPCa after successful induction therapy. A step-by-step pulse effect of electrodes installed under ultrasound control on the tumor infiltrate was carried out. Magnetic resonance imaging, computed tomography and other types of studies were used for diagnostic purposes.

Results. The involvement of the common hepatic artery and portal vein remained after the induction therapy, which did not allow performing pancreatoduodenal resection. Ultrasonic navigation and flat-detector computed tomography allowed to install the electrodes adequately and safely. The impact zone almost completely blocked the infiltrate zone, a more optimal location of the electrodes was limited by the wide network of venous collaterals. Magnetic resonance imaging data performed before and after the procedure showed no progression of the disease within more than three months after the procedure, including in the affected area. Tumor shrinkage was noted as a partial response.

Conclusion. The first experience confirmed the safety and the absence of subsequent complications when using the percutaneous access method of IRE for LAPCa. Follow-up monitoring of the patient will allow to say more correctly about the possibility of the method to provide long-term local control.

Keywords: unresectable non-metastatic pancreatic cancer, methods of local tumor destruction, combined therapy, flat-detector computed tomography, irreversible electroporation

For citation: Polyakov A.N., Patyutko Yu.I., Pogrebnyakov I.V. et al. Percutaneous irreversible electroporation in locally advanced pancreatic cancer – a review and a case report. *Tazovaya Khirurgiya i Onkologiya = Pelvic Surgery and Oncology* 2023;13(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/2686-9594-2023-13-1-45-53

Введение

Диагноз местно-распространенного рака поджелудочной железы (МРРПЖ) устанавливается у 35 % пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы [1]. Стандартное лечение предполагает применение системной химиотерапии с повторной оценкой резектабельности опухоли, частота конверсии может достигать 28 % [2]. Несмотря на то что в настоящее время нет данных об улучшении отдаленных результатов в случае добавления лучевой терапии к системной, 2/3 пациентов с целью локального контроля получают лучевую терапию [2].

С целью попытки локального контроля наряду с другими методами возможно применение необратимой электропорации (НЭП). При этой процедуре под воздействием нетепловой энергии ультракоротких электрических полей высокого напряжения, локализованных между электродами, в клеточной стенке образуются нанопоры. Гомеостаз клетки нарушается, инициируя апоптоз [3, 4].

Для процедуры помимо лапаротомного доступа может использоваться малоинвазивный чрескожный метод вмешательства [5]. Несомненно, малоинвазивное вмешательство выглядит более привлекательно.

Цель исследования – оценка авторского применения чрескожной НЭП при раке поджелудочной железы с учетом отсутствия упоминаний о применении этого метода чрескожно при МРРПЖ российскими коллегами.

Описание случая

Пациентка, 53 года, в декабре 2021 г. отметила потемнение мочи, желтушность кожных покровов. 10.12.2021 г. поставлен диагноз: опухоль головки поджелудочной железы, механическая желтуха. 14.12.2021 г. осуществлена чрескожная холецистостомия. При компьютерной томографии (КТ) органов брюшной полости была обнаружена опухоль головки-перешейка поджелудочной железы размерами 25 × 25 мм с плотным контактом инфильтрата с общей печеночной артерией и воротной/верхней брыжеечной веной. При цитологическом исследовании определена протоковая аденокарцинома. Уровень онкомаркера СА 19–9 от 22.12.2021 г. не был повышен и составлял 15,36 Ед/мл (норма <37 Ед/мл), уровень ракового эмбрионального антигена (РЭА) = 8,46 нг/мл (норма <5 нг/мл).

После коррекции биохимических показателей с 29.12.2021 по 22.03.2022 г. проведено 6 курсов химиотерапии по схеме

mFOLFIRINOX, лечение перенесла удовлетворительно, без клинически значимой токсичности.

При КТ органов брюшной полости 31.03.2022 г. определено, что образование в поджелудочной железе уменьшилось до 18 × 15 мм, сохраняется интимная связь с воротной/верхней брыжеечной веной и общей печеночной артерией.

07.04.2022 г. осуществлена попытка хирургического вмешательства в объеме панкреатодуоденальной резекции в сочетании с вмешательством на сосудах. После лапаротомии, лимфодиссекции гепатодуоденальной связки, по ходу общей печеночной артерии, холецистэктомии выявлено, что опухоль поджелудочной железы в виде инфильтрата протяженностью до 35 мм без четких границ распространяется на печеночную артерию от чревного ствола до гастродуоденальной артерии, а также на воротную вену, выявлены венозные коллатерали как следствие блока воротной вены. Решено отказаться от гастропанкреатодуоденальной резекции, сформирован гепатикоюноанастомоз на отключенной по Ру-петле тонкой кишке. При морфологическом исследовании метастазов в удаленных лимфатических узлах не выявлено.

После операции проведено еще 3 курса химиотерапии по схеме *mFOLFIRINOX* (06.05.2022–05.06.2022 г.), без осложнений. При исследовании с использованием КТ органов брюшной полости от 07.06.2022 г. обнаружено образование в проекции головки-перешейка поджелудочной железы размерами 18 × 17 мм, по данным позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) от 01.07.2022 г., размеры образования оставались почти такими же – 17 × 15 мм, стандартизированный уровень накопления (SUV) – 4,47. Под данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием размер инфильтрата выглядел больше: при исследовании от 18.07.2022 г. обнаружено об-

разование размерами 22 × 17 мм, а при МРТ от 23.08.2022 г. (накануне электропорации) – образование в проекции головки-перешейка поджелудочной железы размерами до 25 × 18 мм. Сохраняется связь с воротной/верхней брыжеечной веной (рис. 1). Уровень маркера СА 19–9 = 4 Ед/мл.

Учитывая отсутствие признаков отдаленного метастазирования, наличие признаков вовлечения воротной и верхней брыжеечной вен с развитием коллатералей, а также общей печеночной артерии, решено воспользоваться методом локального воздействия. После обсуждения со специалистом по лучевому лечению от проведения стереотаксической лучевой терапии решено воздержаться по причине отсутствия признаков прогрессирования заболевания, радиорезистентности опухоли поджелудочной железы, малого размера очага и сложности его визуализации, и, соответственно, низкой эффективности метода лечения в данной клинической ситуации при высоком риске развития токсичности III–IV степени на фоне лечения.

При выполнении предварительного ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости отмечено, что существует техническая возможность выполнить НЭП под ультразвуковым контролем чрескожно, через обе стенки желудка, без высокого риска травмы других полых органов во время процедуры. Также невысок риск травмы крупных сосудов и расширенных венозных коллатералей. Было предложено выполнение чрескожной НЭП образования поджелудочной железы. Пациенткой было подписано информированное согласие на проведение НЭП, оговорено, что процедура проводится *off-label*.

24.08.2022 г. выполнена чрескожная НЭП. Для проведения процедуры применяли сочетанную анестезию с глубокой миорелаксацией, использовали кардиосинхронизатор.

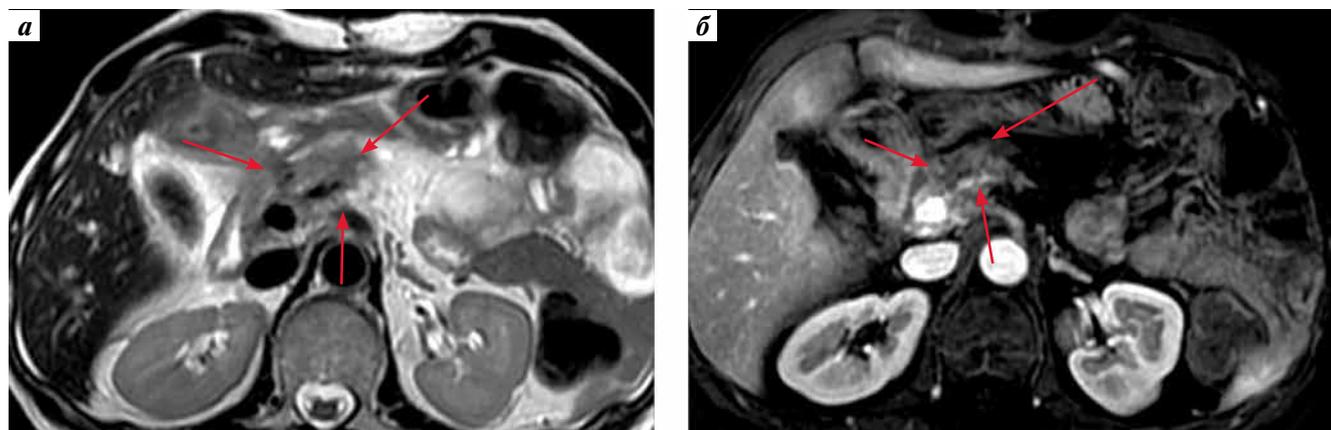


Рис. 1. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (23.08.2022 г.): а – в головке-перешейке поджелудочной железы визуализируется опухолевое образование размерами 2,5 × 2,0 см (стрелки), которое на T2-изображениях имеет умеренно повышенную интенсивность; б – в артериальную фазу исследования опухоль слабо накапливает контрастный препарат относительно окружающей паренхимы железы (стрелки)

Fig. 1. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast (August 23, 2022): а – the tumor mass 2.5 × 2.0 cm in size (arrows) is visualized in the head and the isthmus of the pancreas, which has a moderately increased intensity on T2-images; б – the tumor poorly accumulates a contrast agent relative to the surrounding parenchyma of the pancreas (arrows) in the arterial phase of the study

Размеры образования, по данным УЗИ, выполненном на операционном столе, составил 28×18 мм.

Катетеризована бедренная артерия, кончик катетера последовательно установлен в чревный ствол, затем в верхнюю брыжеечную артерию. При целиакографии отмечается узурация гастродуоденальной артерии, при возвратной мезентерикопортографии определяется инфильтрация верхней брыжеечной вены с развитием коллатералей, при плоскодетекторной компьютерной томографии (ПДКТ) — образование в головке-перешейке поджелудочной железы до 25 мм.

После диагностических процедур под контролем ультразвуковой навигации чрескожно через обе стенки желудка установлены 3 электрода по периферии опухоли. Диаметр электродов — 19G, длина активной части — 15 мм. При контрольной ПДКТ в одной из проекций выявлено, что 1 электрод расположен не параллельно остальным (рис. 2, а), в связи с чем электрод переустановлен (рис. 2, б).

При последующей ПДКТ установлено, что электроды расположены параллельно по периферии опухоли, активная часть электродов не вовлекает полые органы и сосуды (см. рис. 2, б), данных, говорящих о экстравазации контраста, наличии жидкости или свободного газа в животе, нет. Расстояние между электродами составило 21, 16 и 13 мм, что обеспечило зону воздействия размерами 25×20 мм, длина активной части электродов — 15 мм, что соответствует глубине воздействия.



Рис. 2. Контроль расположения электродов с помощью плоскодетекторной компьютерной томографии: а — один из электродов расположен не параллельно остальным (красный пунктир), что потребовало коррекции; б — электроды расположены адекватно (красный пунктир), более корректное расположение небезопасно ввиду близости варикозно расширенных вен (V)

Fig. 2. Electrode placement control using flat-panel detector computed tomography: а — one of the electrodes is not parallel to the others (red dotted line), which required correction; б — the electrodes are adequately positioned (red dotted line), a more correct position is unsafe due to the proximity of varicose veins (V)

На схеме планирования процедуры (рис. 3, а) видно, что расположение электродов позволяет говорить о субоптимальном воздействии на опухоль, однако более корректное их расположение было сопряжено с более высоким риском травмы полых органов или сосудов. При ПДКТ отмечено, что электроды расположены в непосредственной близости с варикозно расширенными сосудами системы воротной вены (см. рис. 2).

Напряжение составило 1500 В на 10 мм активной части электрода, длина которой, как упоминалось выше, установлена на 15 мм.

Длительность импульса — 90 мс (сначала в тестовом режиме). Всего осуществлено 90 импульсов между каждой парой электродов, сила тока достигала 32–45 А, что говорит об эффективном воздействии. Отмечена небольшая эскалация силы тока в конце процедуры между каждой парой электродов (рис. 3, б, нижний график), что также косвенно свидетельствует об эффективности процедуры.

Электроды удалены, при контрольной ПДКТ данных в пользу экстравазации, наличия жидкости или газа в брюшной полости не получено, катетер из бедренной артерии удален. Осложнений во время процедуры не выявлено, пациентка экстубирована, переведена в палату пробуждения.

Клиническо-лабораторные показатели в день процедуры — без отклонений. При КТ, выполненной через 6 ч после процедуры, выявлены отечность и тяжесть парапанкреатической клетчатки, утолщение стенки двенадцатиперстной кишки, прилежащей к инфильтрату, в парапанкреатической клетчатке выявлены немногочисленные мелкие пузырьковидные скопления газа, вероятно, послеоперационного характера, данных, подтверждающих наличие свободного газа в брюшной полости, не получено. Также не выявлено признаков кровотечения или образования гематом, в воротах печени прослеживается незначительное скопление жидкости.

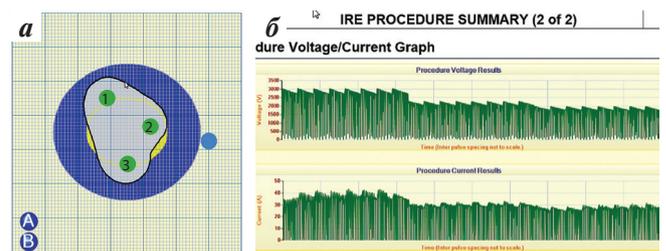


Рис. 3. Схема планирования, график измерения напряжения и силы тока в процессе процедуры: а — схема планирования, зона воздействия (серый цвет) покрывает большую часть опухоли (желтый цвет); б — график измерения напряжения и силы тока, отмечается эскалация силы тока между каждой парой электродов в процессе процедуры (нижний график)

Fig. 3. Procedure planning scheme, graph of voltage and current measurements during the procedure: а — planning scheme, the affected area (gray) covers most of the tumor (yellow); б — graph of voltage and current measurements during the procedure, the escalation of current strength between each pair of electrodes during the procedure is noted (lower graph)

Период после процедуры протекал гладко, признаков панкреатита или осложнений со стороны желудка не отмечено, со 2-х суток начато энтеральное питание. Незначительные боли купировались нестероидными противовоспалительными препаратами, на 5-е сутки пациентка выписана после контрольного УЗИ органов брюшной полости.

При контрольной МРТ, выполненной 21.09.2022 г., через месяц после процедуры, в проекции головки-перешейка поджелудочной железы, в области произведенной электропорации, отмечается участок уплотнения с нечеткими и неровными контурами размерами около 17 × 16 мм (при МРТ от 23.08.2022 г. размеры узла составляли 25 × 18 мм). В зоне воздействия отмечается незначительное накопление контрастного вещества (рис. 4).

Уровень опухолевых маркеров не повышен (СА 19–9 = 2 Ед/мл, РЭА = 2,8 нг/мл).

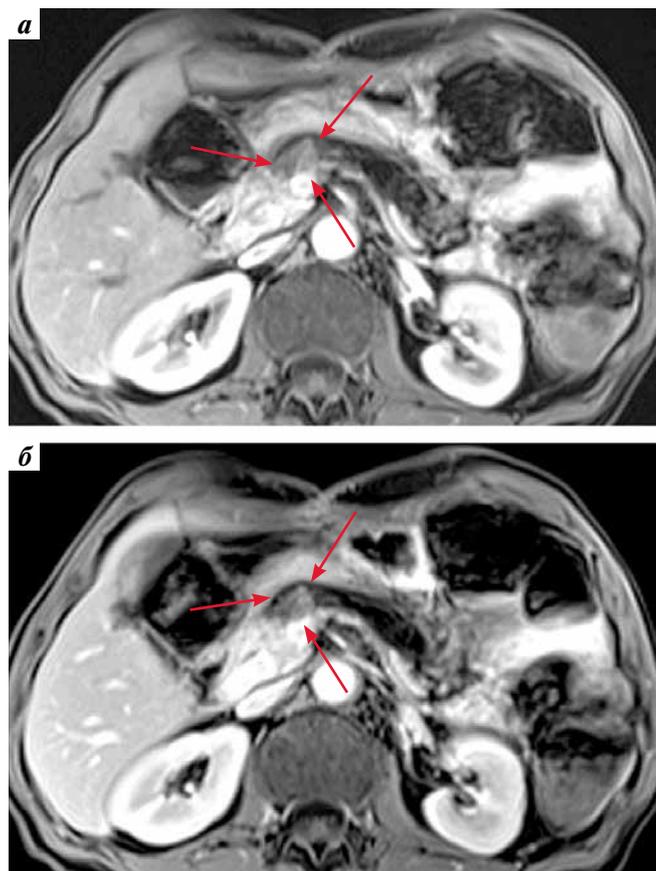


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (21.09.2022 г.): а — на постконтрастных T1-изображениях зона инфильтрата (стрелки) размерами 17 × 16 мм выглядит гипointенсивной в артериальную фазу исследования; б — в венозную фазу отмечается незначительное накопление контрастного вещества в выявленной зоне

Fig. 4. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast (September 21, 2022): a — on T1-images one month after the operation, there is a zone of postoperative (arrows) changes up to 1.7 × 1.6 cm in size, the postoperative area looks hypointense in the arterial phase; б — a mild contrast enhancement in the identified area in the venous phase

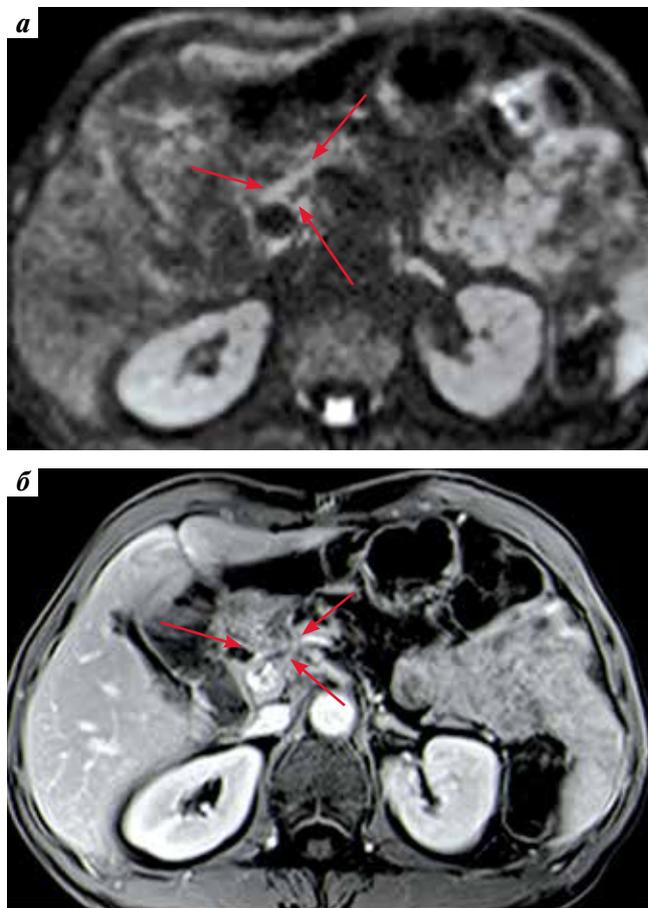


Рис. 5. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (15.12.2022 г.): в области оперативного вмешательства сохраняется ранее определяемая зона размерами 12 × 12 мм, гипointенсивная на диффузионно-взвешенном изображении ($b = 800 \text{ мм}^2/\text{с}^2$) в течение венозной фазы исследования (стрелки)

Fig. 5. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast (December 15, 2022): in the area of surgical intervention, the previously determined zone decreases in size to 12 × 12 mm and remains hypointense in diffusion-weighted images ($b = 800 \text{ mm}^2/\text{s}^2$) and during the venous phase (arrows)

Возобновлена химиотерапия по схеме mFOLFIRINOX (проведено еще 3 курса с 14.09.2022 по 12.10.2022 г.). Пациентка перенесла лечение с астенией I степени и тошнотой I степени, без гематологической токсичности. При ПЭТ-КТ от 07.11.2022 г. в проекции головки поджелудочной железы обнаружено образование размером 15 × 12 мм, SUV 4,35 (ранее 17 × 15 мм, SUV 4,47), других очагов патологического накопления радиофармпрепарата не выявлено.

Через 3,5 мес после процедуры, по данным МРТ (15.12.2022 г.), в головке поджелудочной железы, в зоне воздействия, определяется инфильтрат размерами 12 × 12 мм (частичный ответ), слабоинтенсивный на диффузно-взвешенных изображениях, с минимальным накоплением контрастного препарата (рис. 5).

Уровень СА-199 = 2 Ед/мл, уровень РЭА = 2,8 нг/мл. Назначена поддерживающая терапия капецитабином.

Планируется контрольное обследование каждые 3 мес до развития прогрессирования.

Обсуждение

На момент постановки диагноза у значительной части (33–58 %) пациентов с протоковой аденокарциномой поджелудочной железы выявляются отдаленные метастазы – в таком случае проводится системная терапия. Еще 10 % может быть предложено хирургическое вмешательство. У остальных опухоль расценивается как погранично-резектабельная или местно-распространенная. Вовлечение магистральных сосудов, в первую очередь артериальных, ставит под сомнение вероятность выполнения резекции. Таким пациентам показана системная химиотерапия. В случае положительного ответа и конверсии опухоли в резектабельное состояние выполняется хирургическое вмешательство [6, 7].

Применение схемы FOLFIRINOX позволило достичь высоких результатов у пациентов с МРРПЖ. Согласно систематическому обзору и метаанализу данный подход позволил достичь медианы общей выживаемости (ОВ) в 24,2 (10–32,7) мес, часть пациентов достигают операбельного состояния. Необходимо отметить, что авторы не выявили прямой корреляции между частотой выполнения резекции в том или ином центре и отдаленными результатами [2].

Использование методов локального контроля опухоли стоит рассмотреть у больных МРРПЖ при отсутствии достижения резектабельного состояния на фоне системной терапии. Для этого могут применяться термические и нетермические методы локальной деструкции, внутриартериальные вмешательства, а также лучевая терапия [8].

Наиболее часто для локального контроля используется лучевая терапия, хотя ее применение, как показано в рандомизированном исследовании, достоверно не улучшает отдаленные результаты [9]. Тем не менее есть небольшие работы, которые указывают на целесообразность применения лучевой терапии в дополнение к системной химиотерапии. Так, добавление стереотаксической лучевой терапии в дозе 33 Гр за 5 сеансов у 49 пациентов с МРРПЖ к химиотерапии гемцитабином позволило добиться медианы ОВ в 13,9 мес, а локальный контроль в течение 1 года был достигнут у 78 % пациентов. Кроме того, отмечено достоверное ($p = 0,001$) снижение болевого синдрома после применения лучевой терапии [10]. Согласно другому проспективному нерандомизированному исследованию, опубликованному M. Reungold и соавт., в случае применения лучевой терапии у неоперабельных больных протоковым раком поджелудочной железы медиана ОВ составила 26,8 мес от установления диагноза. От момента проведения лучевой терапии медиана ОВ достигла 18,4 мес [11]. В случае возникновения рецидива также возможно проведение стереотаксической

лучевой терапии [12]. Другие методы локального контроля применяются значительно реже ввиду их ограниченных возможностей и невысокой эффективности [3].

Все чаще появляются сообщения об относительно новом методе абляции мягких тканей – НЭП. В основе метода лежит использование нетепловой энергии локализованных между электродами ультракоротких (80–90 мс) электрических полей высокого напряжения (1500–3000 В) с целью создания «нанопор» в клеточной стенке, что приводит к нарушению гомеостаза клетки, инициируя апоптоз [4]. Явления НЭП не развиваются во внеклеточных безмембранных структурах, что выгодно отличает электропорацию от термических методов абляции и позволяет резко снизить риск развития осложнений со стороны вовлеченных в опухоль или прилежащих к ней тканей и структур. Отсутствие значимого термического эффекта, наличие четкой границы между областью абляции и «интактной» тканью, возможность уверенно контролировать зону воздействия с помощью расположения электродов позволяют осуществлять манипуляцию вблизи полых органов, а также на сосудах непосредственно на вовлеченных в опухоль сосудах и протоках без высокого риска их повреждения [13–15].

Метод осуществляется с помощью электродов, количество которых зависит от объема и формы опухолевого очага, при необходимости процедуру проводят поэтапно, с последовательным воздействием на весь инфильтрат [16].

В 2015 г. опубликована статья R. C. Martin и соавт., в которой на большом числе пациентов показана безопасность процедуры как в самостоятельном варианте ($n = 150$), так и в сочетании с паллиативной резекцией поджелудочной железы ($n = 50$). Частота осложнений составила 37 %, летальность – 1,5 %, медиана ОВ – 24,9 мес соответственно [17]. Менее оптимистичны результаты исследования IMPALA, в котором изучена роль НЭП и резекции при МРРПЖ после индукционной химиотерапии. Включены 59 пациентов, 14 больным удалось выполнить резекцию, медиана ОВ – в этой группе составила 34 мес. Электропорация была выполнена 15 пациентам, медиана продолжительности жизни достигла 16 мес, результаты в этой группе не отличались от результатов в группе больных без резекции и без НЭП ($n = 30$, медиана ОВ – 15 мес). Частота осложнений III степени и выше по Clavien–Dindo после НЭП составила 53 %, 90-дневная летальность достигла 13,3 %. Авторы справедливо делают выводы, что электропорация не может быть рутинно рекомендована пациентам с МРРПЖ [18].

В России первый и наибольший опыт в применении НЭП при раке поджелудочной железы принадлежит проф. Д.Н. Панченкову и соавт. НЭП осуществлена 23 пациентам, почти всегда использовался лапаротомный доступ ($n = 21$), в 2 случаях – лапароскопический.

Описано одно осложнение процедуры (острый панкреатит на 7-е сутки после НЭП). Девяностодневная летальность составила 4,3 % ($n = 1$). Медиана продолжительности жизни достигла 18 мес [19].

Согласно данным А. Н. Ruagus и соавт., основанным на опыте применения НЭП у 50 пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы, авторам удалось выявить 3 неблагоприятных фактора прогноза: объем опухоли 37 см³ и более, исходно высокий (≥ 2000 Ед/мл) уровень опухолевого маркера СА 19–9 и отсутствие его снижения на 50 % или более спустя 3 мес после НЭП [2].

С другой стороны, согласно многоцентровому азиатскому исследованию Yang P.C. и соавт., уровень опухолевого маркера СА-199 не оказал значимого влияния на прогноз при многофакторном анализе, так же как и размер и объем опухоли, хотя при однофакторном анализе эти параметры влияли на отдаленные результаты [21]. Стоит отметить, что авторами получены неповторимые результаты – 5-летняя ОВ составила 31,2 %.

Набирает обороты чрескожное применение метода. Десять лет назад опубликована статья по применению НЭП малоинвазивным доступом пациентам с нерезектабельной опухолью поджелудочной железы. МРРПЖ диагностирован у 11 пациентов, еще у 3 пациентов процедура выполнена по поводу метастатического рака. Для процедуры использовалась КТ-навигация. Кроме того, для исключения осложнений, связанных с процедурой, КТ с внутривенным контрастированием выполнялась рутинно сразу после процедуры, а также на следующий день. Осложнения развились у 2 пациентов (пневмоторакс и панкреатит). Летальности, непосредственно связанной с процедурой, отмечено не было, однако 1 пациент умер от желудочно-кишечного кровотечения из варикозно расширенных вен желудка на 37-й день после НЭП. Отдаленные результаты сложно интерпретировать ввиду небольшого срока наблюдения, но стоит отметить, что 3 пациента живы более 10 мес на момент публикации, двум из них удалось выполнить R0-резекции. Не лишним считаем отметить, что у одного из оперированных пациентов не выявлено признаков опухоли при морфологическом исследовании удаленного препарата [5].

Mansson C. и соавт. под контролем ультразвуковой навигации осуществили НЭП 24 пациентам с МРРПЖ. Авторы отмечают отсутствие летальности, связанной с процедурой, и приемлемую частоту осложнений – III степени и выше (12,5 %, $n = 3$). Но отдаленные результаты скромные – медиана ОВ составила 7 мес после процедуры и 17,9 мес после установки диагноза [22].

В ранее упомянутое проспективное исследование А. Н. Ruagus и соавт. включены 50 пациентов, из них 40 – с МРРПЖ и 10 – с локальным рецидивом, которым была выполнена чрескожная НЭП. Процедура проводилась под КТ-навигацией в режиме реального

времени с использованием внутриартериального контрастного усиления. Осложнения отмечены у 52 % пациентов, 2 пациента умерли в 90-дневный период (один из них – от перфорации двенадцатиперстной кишки). Авторы достигли первичной конечной точки – медиана составила 17 мес от постановки диагноза «МРРПЖ» [20].

Согласно результатам метаанализа S. Lafranceschina и соавт. осложнения после НЭП развивались в 30,5 % (0–59 %), летальность составляла 3,4 % (0–13 %). Медиана ОВ колебалась от 15 до 27 мес. Авторы делают осторожный вывод, что НЭП может быть рекомендована при МРРПЖ в случае выполнения ее в экспертном центре после успешной химио- или химиолучевой терапии и тщательного взвешивания возможных рисков [23].

D. Moris и соавт. на основании анализа данных систематического обзора считают, что НЭП не показала преимуществ перед стандартным лечением больных МРРПЖ, при этом есть риск развития осложнений, в том числе с летальным исходом. Поэтому рано говорить о рутинном ее использовании [24].

Отметим, что авторы двух последних работ считают, что при прочих равных условиях следует отдавать предпочтение малоинвазивным чрескожным процедурам.

Наш первый опыт чрескожной необратимой электропорации при раке поджелудочной железы подтвердил, в первую очередь, безопасность метода при соблюдении основных правил проведения процедуры. Ультразвуковая навигация с последующим неоднократным контролем с помощью ПДКТ позволила адекватно расположить электроды, выполнить коррекцию их расположения, исключить повреждение критических органов и тканей до начала собственно электропорации. Особенно тщательно был осуществлен контроль расположения активной части электродов – вне полых органов и крупных сосудов. Ввиду инфильтрации опухоли верхней брыжеечной и воротной вен с развитием коллатералей электроды вынужденно располагались вблизи варикозно расширенных сосудов, по периферии опухолевого инфильтрата. Зона действия практически полностью покрыла зону инфильтрата, более корректное расположение электродов было ограничено вышеупомянутыми обстоятельствами.

После проведения электропорации и удаления электродов УЗИ в сочетании с ПДКТ также позволило исключить осложнения в виде перфорации полого органа, кровотечения. С этой же целью, помимо тщательного мониторинга клинических и лабораторных показателей, была выполнена КТ через 6 ч после процедуры, а также УЗИ брюшной полости на 5-е сутки, при которых выявлены признаки перенесенного вмешательства без развития осложнений.

Если говорить об онкологической целесообразности, то на основании сравнения результатов выполненных

методов лучевой диагностики однозначно высказаться о противоопухолевом ответе сложно. С одной стороны, по данным МРТ, выполненным спустя 1 мес после процедуры, выявлено уменьшение опухоли на 1/3, накопление контраста в области инфильтрата минимальное. Можно высказаться о частичном ответе. МРТ, выполненная без малого через 4 мес, показала, что опухолевый инфильтрат сократился до 12 мм, накопление контраста в области инфильтрата минимальное, на диффузно-взвешенных изображениях сигнал гипоинтенсивный. При ПЭТ-КТ уменьшение размеров образования составило несколько миллиметров, SUV почти не изменился (был 4,47, стал 4,35). Сравнение содержания маркеров неинформативно ввиду отсутствия значимого повышения их уровня на момент начала терапии.

В любом случае стоит отметить отсутствие прогрессирования опухоли на фоне комбинированного лечения с использованием системной терапии и НЭП. Длительность контроля заболевания составила почти 4 мес от НЭП и 11 мес от даты постановки диагноза.

Заключение

Представленный клинический случай подтверждает данные литературы о том, что чрескожная НЭП может безопасно выполняться отобранным пациентам с местно-распространенной опухолью поджелудочной железы. Для большей безопасности необходим тщательный контроль с помощью лучевых методов на каждом этапе проведения процедуры: введение электродов, проверка их расположения относительно друг друга, окружающих структур и опухолевого инфильтрата, после удаления электродов, в ближайшем периоде после вмешательства. Контрольное обследование спустя 4 мес после процедуры показало отсутствие прогрессирования заболевания, наилучший ответ отмечен по данным МРТ (отмечено уменьшение размеров инфильтрата в рамках частичного ответа, практически отсутствует накопление контрастного препарата в зоне воздействия, образование гипоинтенсивно на диффузионно-взвешенных изображениях). Дальнейшее наблюдение за пациенткой покажет, насколько долго НЭП сможет обеспечить локальный контроль.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Heestand G.M., Murphy J.D., Lowy A.M. Approach to patients with pancreatic cancer without detectable metastases. *J Clin Oncol* 2015;1:33(16):1770–8. PMID: 25918279. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.7930
2. Suker M., Beumer B.R., Sadot E. et al. Folfirinox for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016;17:801–10. PMID: 27160474. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00172-8
3. Narayanan G., Daye D., Wilson N.M. et al. Ablation in Pancreatic Cancer: Past, Present and Future. *Cancers (Basel)* 2021;13(11):2511. PMID: 34063784. DOI: 10.3390/cancers13112511
4. Edd J.F., Horowitz L., Davalos R.V. et al. In vivo results of a new focal tissue ablation technique: irreversible electroporation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006;53(7):1409–15. PMID: 16830945. DOI: 10.1109/TBME.2006.873745
5. Narayanan G., Hosein P.J., Arora G. et al. Percutaneous irreversible electroporation for downstaging and control of unresectable pancreatic adenocarcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2012;23(12):1613–21. PMID: 23177107. DOI: 10.1016/j.jvir.2012.09.012
6. Saad A.M., Turk T., Al-Husseini M.J., Abdel-Rahman O. Trends in pancreatic adenocarcinoma incidence and mortality in the United States in the last four decades; a SEER-based study. *BMC Cancer* 2018;18(1):688. PMID: 29940910. DOI: 10.1186/s12885-018-4610-4
7. Balaban E.P., Mangu P.B., Khorana A.A. et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016;34(22):2654–68. PMID: 27247216. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.5561
8. Spiliopoulos S., Zurlo M.T., Casella A. et al. Current status of non-surgical treatment of locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2021;13(12):2064–75. PMID: 35070042. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i12.2064
9. Hammel P., Huguet F., van Laethem J.L. et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315(17):1844–53. PMID: 27139057. DOI: 10.1001/jama.2016.4324
10. Herman J.M., Chang D.T., Goodman K.A. et al. Phase 2 multi-institutional trial evaluating gemcitabine and stereotactic body radiotherapy for patients with locally advanced unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 2015;121(7):1128–37. PMID: 25538019. DOI: 10.1002/cncr.29161
11. Reyngold M., O'Reilly E.M., Varghese A.M. et al. Association of Ablative Radiation Therapy With Survival Among Patients With Inoperable Pancreatic Cancer. *JAMA Oncol* 2021;7(5):735–8. PMID: 33704353. DOI: 10.1001/jamaoncol.2021.0057
12. Zeng X.L., Wang H.H., Meng M.B. et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with recurrent pancreatic adenocarcinoma at the abdominal lymph nodes or postoperative stump including pancreatic stump and other stump. *Onco Targets Ther* 2016;9:3985–92. PMID: 27418841. DOI: 10.2147/OTT.S102784
13. Al-Sakere B., Andre F., Bernat C. et al. Tumor ablation with irreversible electroporation. *PloSone* 2007;2(11):e1135. PMID: 17989772. DOI: 10.1371/journal.pone.0001135
14. Edelblute C.M., Horneff J., Burcus N.I. et al. Controllable Moderate Heating Enhances the Therapeutic Efficacy of Irreversible Electroporation for Pancreatic Cancer. *Sci Rep* 2017;7(1):11767. PMID: 28924200. DOI: 10.1038/s41598-017-12227-4
15. 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. Moskviceva L.I., Petrov L.O., Sidorov D.V. The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer. *Research and Practical Med J* 2018;5(2):86–99. (In Russ.) DOI: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-10
16. Wendler J.J., Fischbach K., Ricke J. et al. Irreversible Electroporation (IRE): Standardization of Terminology

- and Reporting Criteria for Analysis and Comparison. *Pol J Radiol* 2016;81:54–64. PMID: 26966472. DOI: 10.12659/PJR.896034
17. Martin R.C. 2nd, Kwon D., Chalikhonda S. et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg* 2015;262(3):486–94. PMID: 26258317. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001441
 18. Vogel J.A., Rombouts S.J., de Rooij T. et al. Induction Chemotherapy Followed by Resection or Irreversible Electroporation in Locally Advanced Pancreatic Cancer (IMPALA): A Prospective Cohort Study. *Ann Surg Oncol* 2017;24(9):2734–43. PMID: 28560601. DOI: 10.1245/s10434-017-5900-9
 19. Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В и др. Необратимая электропорация при местно-распространенном раке поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии* 2018;23(2):59–68.
 20. Astakhov D.A., Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V. et al. Irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery* 2018;23(2): 59–68. (In Russ.) DOI: 10.16931/1995-5464.2018259-68
 21. Ruars A.H., Vroomen L.G.P.H., Geboers B. et al. Percutaneous Irreversible Electroporation in Locally Advanced and Recurrent Pancreatic Cancer (PANFIRE-2): A Multicenter, Prospective, Single-Arm, Phase II Study. *Radiology* 2020;294(1):212–20. PMID: 31687922. DOI: 10.1148/radiol.2019191109
 22. Yang P.C., Huang K.W., Pua U. et al. Prognostic factor analysis of irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer – A multi-institutional clinical study in Asia. *Eur J Surg Oncol* 2020;46(5):811–7. PMID: 31839436. DOI: 10.1016/j.ejso.2019.12.006
 23. Mansson C., Brahmstaedt R., Nilsson A. et al. Percutaneous irreversible electroporation for treatment of locally advanced pancreatic cancer following chemotherapy or radiochemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(9):1401–6. PMID: 26906114. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.01.024
 24. Lafranceschina S., Brunetti O., Delvecchio A. et al. Systematic Review of Irreversible Electroporation Role in Management of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):1718. PMID: 31684186. DOI: 10.3390/cancers11111718
 25. Moris D., Machairas N., Tsilimigras D.I. et al. Systematic Review of Surgical and Percutaneous Irreversible Electroporation in the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2019;26(6):1657–68. PMID: 30843163. DOI: 10.1245/s10434-019-07261-7

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Расходные материалы для электропорации предоставлены фирмой REEPL («РИПЛ»).
Funding. The consumables for electroporation were provided by REEPL.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. В статье не указываются личные данные. Подписано информированное согласие на применение метода off-label.
Compliance with patient rights and principles of bioethics. The article does not specify personal data. An informed consent has been signed for the use of the off-label method.