

Эндоскопическая радиочастотная абляция под контролем ультрасонографии как новый метод лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и вариант анальгезии при местно-распространенных формах рака поджелудочной железы. Первый опыт в России

В.В. Лозовая^{1,2}, О.А. Малихова^{1,3}, А.С. Водолеев⁴, О.А. Гусарова¹, А.О. Туманян¹, А.Г. Малихов¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²кафедра последипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 123242 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

⁴МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

Контакты: Валерия Витальевна Лозовая lera.lozovaya@bk.ru

Введение. Радиочастотная абляция (РЧА) нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы размерами до 20 мм под эндосонаографическим контролем может стать методом выбора в лечении данной группы пациентов, а также вариантом анальгезии пациентов с местно-распространенными формами рака поджелудочной железы.

Цель исследования – описать технику выполнения радиочастотной абляции под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (РЧА – ЭУЗИ), оценить безопасность и эффективность метода в лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы размерами до 2,0 см в диаметре и абляции чревного сплетения в когорте пациентов с местно-распространенными формами рака поджелудочной железы для купирования болевого синдрома.

Материалы и методы. В проспективном продолжающемся наблюдательном исследовании, проведенном на базе НИИ клинической онкологии им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с сентября 2022 по июнь 2023 г., были проанализированы данные пациентов с резектабельными нейроэндокринными опухолями и нерезектабельными злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Основным методом лечения в 100 % наблюдений стала впервые выполненная в России РЧА – ЭУЗИ. Всем пациентам на первом этапе были выполнены эзофагогастродуоденоскопия и эндосонаографическое исследование с тонкоигольной аспирационной биопсией с целью верификации диагноза. На 2-м этапе всем пациентам была выполнена РЧА – ЭУЗИ. Основным оцениваемым параметром в группе пациентов с нейроэндокринными опухолями было отсутствие остаточной опухолевой ткани после проведенной абляции. Согласно данным эндоскопического ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии дополнительно оценивали характер изменений ткани поджелудочной железы после радиочастотной абляции – фиброзные или некротические изменения в области проведения РЧА – ЭУЗИ. Основными оцениваемыми параметрами в группе пациентов с нерезектабельным раком поджелудочной железы было отсутствие болевого синдрома в течение 8 нед и полный отказ от опиоидных анальгетиков на 3–5-е сутки после РЧА – ЭУЗИ.

Результаты. По результатам морфологического исследования диагноз нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы был подтвержден у 7 (70 %) пациентов, аденокарцинома – у 3 (30 %). Технический успех, определенный как полный эндосонаографический и рентгенологический ответ через 3 мес после вмешательства в группе пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы ($n = 7$; 70 %) и полный отказ от опиоидных анальгетиков на 3–5-е сутки с сохранением анальгетического эффекта в течение 8 нед после РЧА – ЭУЗИ, был достигнут в 100 % наблюдений ($n = 3$; 30 %). Возвращение к опиоидным анальгетикам через 3 мес после РЧА – ЭУЗИ в группе пациентов с аденокарциномой поджелудочной железы ($n = 3$; 30 %) отмечалось в 20 % наблюдений ($n = 2$),

что потребовало проведения повторного вмешательства, в 10 % ($n = 1$) оценить продолжительность анальгетического эффекта не представлялось возможным в связи со смертью пациента спустя 2 мес после РЧА – ЭУЗИ, медиана наблюдения составила 6 мес.

Заключение. Результаты исследования показывают первый опыт применения РЧА – ЭУЗИ в лечении злокачественных новообразований поджелудочной железы. РЧА – ЭУЗИ является эффективным, малоинвазивным и безопасным методом лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы размерами до 2,0 см в диаметре, а также вариантом анальгезии при местно-распространенном раке поджелудочной железы. Для определения показаний, противопоказаний и эффективности радиочастотной абляции в радикальном и симптоматическом лечении злокачественных новообразований поджелудочной железы необходимо проведение крупных проспективных многоцентровых исследований.

Ключевые слова: радиочастотная абляция, эндосонографическое исследование, нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, аденокарцинома поджелудочной железы, болевой синдром, анальгезия

Для цитирования: Лозовая В.В., Малихова О.А., Водолеев А.С. и др. Эндоскопическая радиочастотная абляция под контролем ультрасонографии как новый метод лечения нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы и вариант анальгезии при местно-распространенных формах рака поджелудочной железы. Первый опыт в России. Хирургия и онкология 2023;13(3):11–20. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-3-11-20>

Endoscopic radiofrequency ablation under the control of ultrasonography as a new method of treatment of neuroendocrine pancreatic tumors and analgesia option for locally advanced forms of pancreatic cancer. First experience in Russia

V.V. Lozovaya^{1,2}, O.A. Malikhova^{1,3}, A.S. Vodoleev⁴, O.A. Gusarova¹, A.O. Tumanyan¹, A.G. Malikhov¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Department of Postgraduate Education of Doctors, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 123242, Russia;

⁴P.A. Hertzen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Valeriya Vitalievna Lozovaya lera.lozovaya@bk.ru

Background. Radiofrequency ablation (RFA) of pancreatic NET up to 20 mm in size under endosonographic control (EUS) may become the method of choice in the treatment of this group of patients, as well as an option for analgesia in patients with locally advanced forms of pancreatic cancer.

Aim. Describe the RFA – EUS technique, evaluate the safety and efficacy of the RFA – EUS method in the treatment of NET of the pancreas, up to 2.0 cm in diameter, and ablation of the celiac plexus in a cohort of patients with locally advanced forms of pancreatic cancer in order to relieve pain.

Materials and Methods. In a prospective ongoing observational study conducted at the FSBI “N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology” of the Ministry of Health of Russia from September 2022 to June 2023, data of 10 patients with resectable NET and unresectable malignant neoplasms of the pancreas were analyzed. The main method of treatment in 100 % of cases was RFA – EUS, performed for the first time in Russia. All patients at the first stage underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS) and endosonographic study with fine needle aspiration biopsy (EUS-TAB) to verify the diagnosis. At the second stage, all patients underwent RFA – EUS. The main evaluated parameter in the group of patients with NET was the absence of residual tumor tissue after RFA – EUS, according to Endo-US and MRI, the nature of changes in the pancreatic tissue after RFA was additionally assessed – fibrous or necrotic changes in the area of RFA – EUS. The main parameter evaluated in the group of patients with unresectable pancreatic cancer was the absence of pain within 8 weeks. and complete withdrawal from opioid analgesics 3–5 days after RFA – EUS.

Results. According to the results of a morphological study, the diagnosis of pancreatic NET was confirmed in 7 (70 %) patients, adenocarcinoma – in 3 (30 %). Technical success, defined as a complete endosonographic and radiological response 3 months after the intervention in the group of patients with pancreatic NET ($n = 7$; 70 %) and complete withdrawal of opioid analgesics at 3–5 days, with the preservation of the analgesic effect for 8 weeks. after RFA – EUS, was achieved in 100 % of cases ($n = 3$; 30 %). Return to opioid analgesics after 3 months RFA – EUS in the group of patients with adenocarcinoma of the pancreas ($n = 3$; 30 %) was noted in 20 % of cases ($n = 2$), which required re-intervention, in 10 % ($n = 1$) – it was not possible to estimate the duration of the analgesic effect due to the death of the patient 2 months after RFA – EUS, the median follow-up was 6 months.

Conclusion. The results of the study are the first experience of using RFA – EUS in the treatment of malignant neoplasms of the pancreas. EUS-guided RFA is an effective, minimally invasive and safe treatment for pancreatic NET, up to 2.0 cm

in diameter, as well as an analgesic option for advanced pancreatic cancer. To determine the indications, contraindications and effectiveness of RFA in the radical and symptomatic treatment of malignant neoplasms of the pancreas, it is necessary to conduct large prospective multicenter studies.

Key words: radiofrequency ablation, endosonographic study, pancreatic NET, pancreatic cancer, pancreatic adenocarcinoma, pain syndrome, analgesia

For citation: Lozovaya V.V., Malikhova O.A., Vodoleev A.S. et al. Endoscopic radiofrequency ablation under the control of ultrasonography as a new method of treatment of neuroendocrine pancreatic tumors and analgesia option for locally advanced forms of pancreatic cancer. First experience in Russia. *Hirurgiya i onkologiya = Surgery and oncology* 2023;13(3):11–20. DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2023-13-3-11-20>

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) относятся к группе редко встречающихся новообразований поджелудочной железы (ПЖ), традиционно основным методом лечения которых является хирургическая операция, однако целесообразность резекции ПЖ у пациентов с НЭО, размеры которых не превышает 5–20 мм в диаметре, остается предметом споров, что обусловлено, с одной стороны, необходимостью проведения хирургического лечения, с другой – высоким риском развития послеоперационных осложнений [1, 2]. Также следует отметить, что в структуре ПЖ возможно наличие нескольких НЭО, локализованных в различных отделах ПЖ, что может вызывать сложности в определении объема хирургического вмешательства [3].

К основным методам инструментальной диагностики НЭО ПЖ относят: ультразвуковое исследование, магнитно-резонансную томографию и эндосонографическое исследование, обладающее большей чувствительностью и специфичностью в диагностике образований размерами от 3 до 20 мм в диаметре [4].

По данным литературы, методом малоинвазивного лечения НЭО ПЖ размерами до 20 мм в диаметре, может выступать радиочастотная абляция (РЧА), демонстрирующая высокие показатели безопасности и эффективности в лечении данной группы пациентов [5]. РЧА осуществляется под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), техника выполнения этого метода основана на прицельном введении в структуру опухоли электрода, представляющего собой иглу диаметром 14–19 G с активным кончиком, по которому в структуру образования подается непрерывный ток, вызывающий коагуляционный некроз и клеточный апоптоз [6].

Также метод РЧА – ЭУЗИ может выступать в качестве альтернативного варианта обезболивания пациентов с местно-распространенными неоперабельными злокачественными новообразованиями ПЖ, сопровождающимися выраженным болевым синдромом: метод демонстрирует высокую безопасность и эффективность в виде снижения или полного отсутствия болевого синдрома и отказа от опиоидных анальгетиков [7].

В настоящее время в России единственными сертифицированными устройствами для выполнения РЧА – ЭУЗИ являются электрод STARMed EUSRA

RFT и радиочастотный генератор VIVA STARmed (TaeWoong Medical, Корея).

В проспективном наблюдательном исследовании мы проанализировали результаты применения РЧА – ЭУЗИ, которая впервые в России была использована в лечении НЭО ПЖ, а также оценили эффективность и безопасность метода в купировании болевого синдрома у пациентов с местно-распространенными неоперабельными формами рака ПЖ.

Материалы и методы

В проспективном наблюдательном исследовании были проанализированы результаты эндоскопической диагностики и лечения 10 (100 %) пациентов, обратившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России в период с сентября 2022 по июнь 2023 г.

Всем пациентам на первом этапе были выполнены эзофагогастродуоденоскопия и эндосонографическое исследование с тонкоигольной аспирационной биопсией с целью морфологической верификации диагноза. На 2-м этапе всем пациентам была выполнена РЧА – ЭУЗИ.

Критериями включения в группу пациентов с НЭО ПЖ стали размеры образований до 20 мм в диаметре, отсутствие региональных и отдаленных метастатических поражений, в группе пациентов с местно-распространенным раком ПЖ и выраженным болевым синдромом – невозможность хирургического лечения, прием опиоидных анальгетиков.

Для определения эффективности метода РЧА – ЭУЗИ всем пациентам с НЭО ПЖ были выполнены ЭУЗИ и магнитно-резонансная томография брюшной полости через 3, 6 и 9 мес после РЧА. В группе пациентов с местно-распространенными формами рака ПЖ – оценка интенсивности болевого синдрома с помощью визуальной аналоговой шкалы, согласно которой расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Каждый сантиметр на линии соответствует 1 баллу. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и до 10 см – невыносимая (рис. 1). Оценку производили перед процедурой, на 3-й день после абляции и далее через 1, 2, 4, 6 и 8 нед.

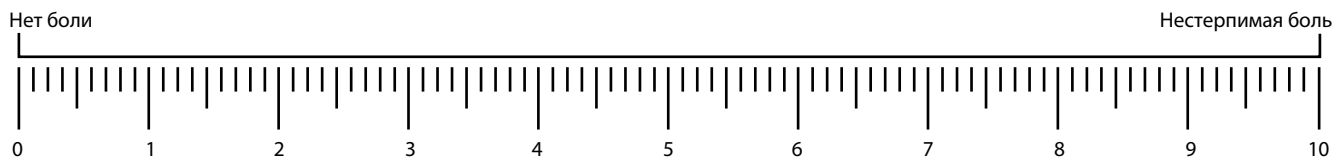


Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала

Fig. 1. Visual analog scale

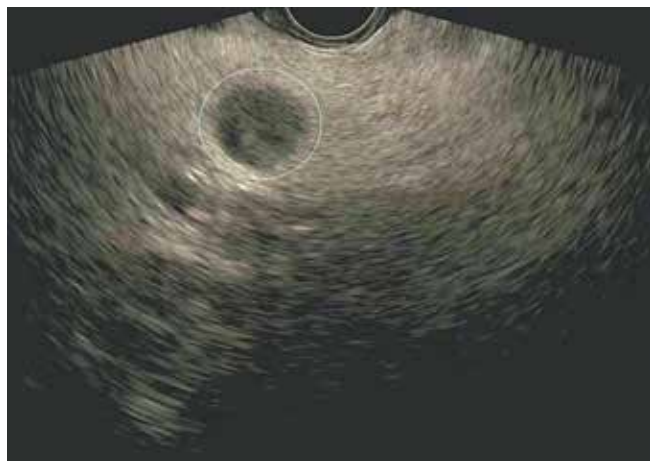


Рис. 2. Эндосонографическая картина нейроэндокринной опухоли в теле поджелудочной железы: определяется образование правильной круглой формы с гипоехогенной неваккуляризированной структурой размерами 12 × 12 мм в диаметре

Fig. 2. Endosonographic picture of a neuroendocrine tumor in the body of the pancreas: it is recognized a formation of a regular round shape with a hypoechoic non-vascularized structure measuring 12 × 12 mm in diameter

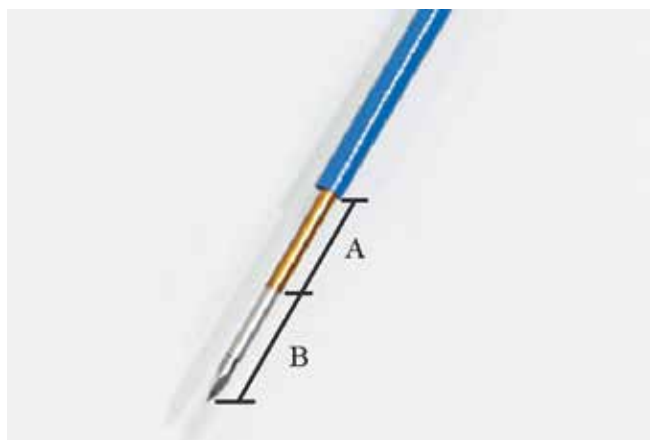


Рис. 3. Радиочастотный электрод EUSRA (19 G) (STARmed, Taewoong Medical, Корея): А — зона абляции; В — изолированная внутренняя оболочка с регулируемой длиной до 8 см

Fig. 3. EUSRA radio frequency electrode (19 G) (STARmed, Taewoong Medical, Korea): A — ablation zone; B-insulated inner shell with adjustable length up to 8 cm

Полный эндосонографический ответ в группе пациентов с НЭО ПЖ определяли, как гиперэхогенный участок с фиброзными изменениями в структуре неправильной формы, сопоставимый по размерам с ранее описываемой опухолью; полный рентгенологичес-

кий ответ — неконтрастная область с некротическими изменениями на месте ранее определяемой опухоли. В группе пациентов с местно-распространенным раком ПЖ полный эффект определялся в виде отказа от опиоидных анальгетиков на 3–5-е сутки после РЧА и сохранения эффекта в течение 8 нед.

Техника РЧА — ЭУЗИ при НЭО ПЖ: при сканировании конвексным эхо-эндоскопом из просвета желудка определяли локализацию НЭО в структуре ПЖ (рис. 2); через инструментальный канал эндоскопа в просвет желудка проводили иглу диаметром 19 G с активным электродом (рис. 3); под эндосонографическим контролем выполнялись пункция образования и позиционирование электрода в структуре опухоли (рис. 4); активировали радиочастотный генератор для обеспечения мощности абляции 50 Вт (рис. 5); во время проведения РЧА в структуре опухоли определялись множественные эхогенные «пузырьки» (рис. 6); время 1 цикла РЧА составляло от 3 до 20 сек; частота циклов РЧА составляла от 1 до 5, что объяснялось размерами образований; после каждого цикла проводили позиционирование иглы с активным электродом в другой участок опухоли и продолжали РЧА до формирования на месте НЭО характерной гиперэхогенной структуры с гипоехогенным «ободком» по периферии образования (рис. 7).



Рис. 4. Эндосонографическая картина нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы с локализацией пункционной иглы и активного электрода в структуре опухоли

Fig. 4. Endosonographic picture of a neuroendocrine pancreatic tumor with localization of the puncture needle and active electrode in the tumor structure



Рис. 5. Комбинированный радиочастотный генератор VIVA с насосом для внутренней системы охлаждения (STARmed, Taewoong Medical, Корея)

Fig. 5. The VIVA combined RF generator with internal cooling pump (STARmed, Taewoong Medical, Korea)

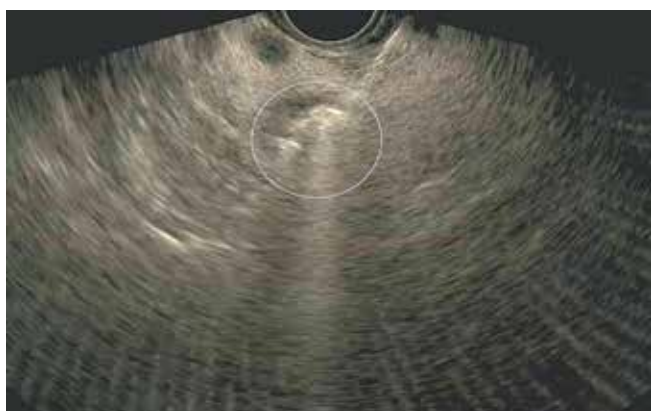


Рис. 6. Эндосонографическая картина нейроэндокринной опухоли поджелудочной железы во время радиочастотной абляции: появление в структуре опухоли множественных эхогенных «пузырьков»

Fig. 6. Endosonographic picture of pancreatic neuroendocrine tumor during radiofrequency ablation: appearance of multiple echogenic "bubbles" in the tumor structure

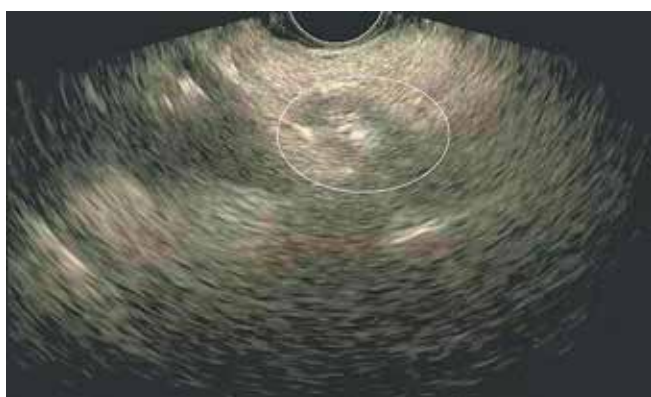


Рис. 7. Эндосонографическая картина изменений в структуре нейроэндокринной опухоли после радиочастотной абляции: на месте ранее определяемой опухоли определяется гиперэхогенная область с гипоехогенным «ободком» по периферии

Fig. 7. Endosonographic picture of changes in structure of neuroendocrine tumor after radiofrequency ablation: a hyperechoic region with hypoechoic "rim" along the periphery is revealed at the site of previously recognized tumor

Техника РЧА – ЭУЗИ при аденокарциноме ПЖ: при сканировании конвексным эхо-эндоскопом из просвета желудка определяли локализацию аорты, чревный ствол и ножки диафрагмы; через инструментальный канал эндоскопа в просвет желудка проводили иглу диаметром 19 G с активным электродом; под эндосонографическим контролем выполнялось позиционирование электрода в пространстве чревного сплетения (рис. 8); для исключения попадания в сосуды использовали доплерографию (рис. 9); активировали радиочастотный генератор для обеспечения мощности абляции 15–30 Вт; во время проведения РЧА вокруг чревного сплетения определялись множественные эхогенные «пузырьки» (рис. 10); время 1 цикла РЧА составляло от 12 до 20 сек; частота циклов РЧА была от 1 до 5.



Рис. 8. Эндосонографическая картина радиочастотной абляции под контролем эндоскопического ультразвукового исследования с локализацией пункционной иглы и активного электрода в структуре чревного сплетения

Fig. 8. Endosonographic picture of radiofrequency ablation under control of endoscopic ultrasound examination with localization of the puncture needle and active electrode in the structure of the celiac plexus

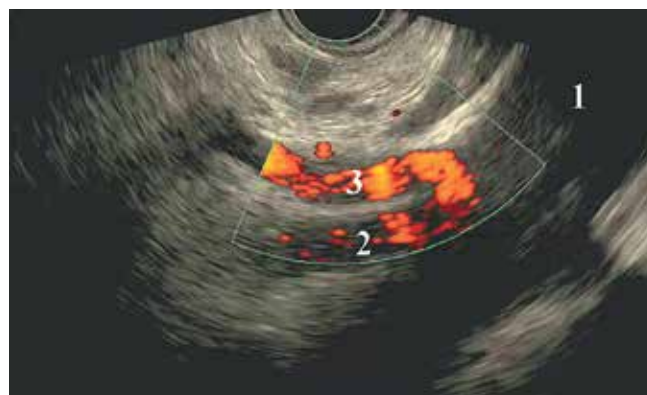


Рис. 9. Эндосонографическая картина в режиме доплерографии. Определяются абдоминальная часть аорты (1), верхнебрыжеечная артерия (2), чревная артерия (3)

Fig. 9. Endosonographic picture in the Doppler mode. The abdominal part of the aorta (1), the upper mesenteric artery (2) and the celiac artery (3) are recognized

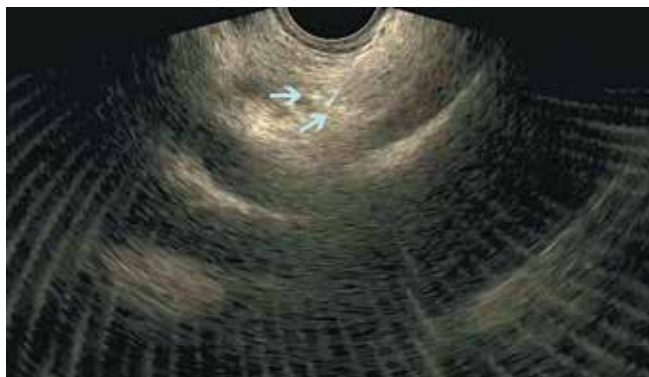


Рис. 10. Эндосонографическая картина нейролизиса во время радиочастотной абляции: появление в структуре чревного сплетения множественных эхогенных «пузырьков» (указаны стрелками)

Fig. 10. Endosonographic picture of neurolysis during radiofrequency ablation: appearance of multiple echogenic "bubbles" in the celiac plexus structure (indicated by arrows)

Результаты

В исследуемой группе из 10 пациентов ($n = 10$) со злокачественными новообразованиями ПЖ диагноз

«НЭО ПЖ» был подтвержден в 70 % наблюдений ($n = 7$), аденокарцинома ПЖ – в 30 % ($n = 3$). Распределение пациентов по полу было равнозначным – 5 мужчин (50 %) и 5 женщин (50 %), медиана возраста составила 65 (30–78) лет. В группе пациентов с НЭО ПЖ опухоль чаще локализовалась в теле ПЖ ($n = 5$; 71,4 %), средние размеры образований составили 12,7 (7–20) мм, при аденокарциноме ($p < 0,05$) – в теле и хвосте ПЖ с распространением на парапанкреатическую клетчатку, регионарные анатомические структуры ($n = 3$; 100 %), медиана размера опухоли составила 45 (34–70) мм (табл. 1).

Медиана времени РЧА – ЭУЗИ составила 40 (20–60) мин. Количество циклов абляции, средняя продолжительность 1 цикла и частота абляции представлены в табл. 2.

Технический успех, определенный как полный эндосонографический и рентгенологический ответ через 3 мес после вмешательства и при динамическом наблюдении в течение 9 мес в группе пациентов с НЭО ПЖ ($n = 7$; 70 %) был достигнут в 100 % наблюдений

Таблица 1. Распределение пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы (ПЖ), перенесших радиочастотную абляцию под контролем эндоскопического ультразвукового исследования, n (%)

Table 1. Distribution of patients with malignant neoplasms of the pancreas (PG) who underwent radiofrequency ablation performed under the control of endoscopic ultrasound, n (%)

Показатель Indicator	Нейроэндокринные опухоли ПЖ Pancreatic neuroendocrine tumors	Рак ПЖ Pancreatic cancer	Всего Total
Пол: Gender:			
жен. women	4 (40)	1 (10)	5 (50)
муж. men	3 (30)	2 (20)	5 (50)
Возраст, лет Age, years			
30–50	2 (20)	1 (10)	3 (30)
51–70	2 (20)	1 (10)	3 (30)
>71	3 (30)	1 (10)	4 (40)
Локализация опухоли: Localization of the tumor:			
головка ПЖ и хвост ПЖ (2 очага) the pancreas head and tail (2 foci)	1 (10)	0 (0)	1 (10)
тело ПЖ the pancreas body	5 (50)	0 (0)	5 (50)
крючковидный отросток ПЖ the pancreas hook-shaped process	1 (10)	0 (0)	1 (10)
хвост/тело ПЖ с распространением на парапанкреатическую клетчатку, регионарные анатомические структуры tail/body of the pancreas extending to the parapancreatic tissue, regional anatomical structures	0 (0)	3 (30)	3 (30)
Размеры опухоли, мм: Tumor size, mm			
<5	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<6–10	2 (20)	0 (0)	2 (20)
<11–15	3 (30)	0 (0)	3 (30)
<16–20	2 (20)	0 (0)	2 (20)
>20	0 (0)	3 (30)	3 (30)

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от параметров радиочастотной абляции под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (РЧА – ЭУЗИ) в лечении поджелудочной железы (ПЖ), n (%)

Table 2. Distribution of patients depending on the parameters of radiofrequency ablation performed under control of endoscopic ultrasound (RF – EUI) in the treatment of the pancreas (PG), n (%)

Параметр Parameter	Нейроэндокринные опухоли ПЖ Neuroendocrine pancreatic tumors	Рак ПЖ Pancreatic cancer	Всего Total
Количество циклов РЧА – ЭУЗИ: Number of RF – EUI cycles:			
1–3	3 (30)	2 (20)	5 (50)
4–5	4 (40)	1 (10)	5 (50)
Частота РЧА – ЭУЗИ, Вт: RF – EUI frequency, W:			
10–15	5 (50)	1 (10)	6 (60)
30–50	2 (20)	2 (20)	4 (40)
Продолжительность 1 цикла РЧА, сек Duration of 1 RFA cycle, sec			
3–10	1 (10)	0 (0)	1 (10)
11–15	2 (20)	1 (10)	3 (30)
16–20	4 (40)	2 (20)	6 (60)

Таблица 3. Эндосонографические и рентгенологические характеристики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы до и после радиочастотной абляции (РЧА) под контролем эндоскопического ультразвукового исследования (ЭУЗИ), n = 7 (100 %)

Table 3. Endosonographic and radiological characteristics of pancreatic neuroendocrine tumors before and after radiofrequency ablation (RFA) performed under control of endoscopic ultrasound (EUS), n = 7 (100 %)

Период наблюдения Follow-up period	Эндосонографическое исследование Endosonographic examination	Магнитно-резонансная томография Magnetic resonance imaging
До РЧА Before RFA	Гипоэхогенное аваскуляризованное образование округлой формы, с четкими контурами (см. рис. 2), n = 6 (85,7 %) Hypoechoic non-vascularized formation, rounded in shape, with clear contours (see Fig. 2), n = 6 (85.7 %) Гетероэхогенное аваскуляризованное образование округлой формы, с четкими контурами, n = 1 (14,3 %) Heteroechoic non-vascularized formation rounded shape with clear contours, n = 1 (14.3 %)	Образование овальной формы с четкими контурами, активно накапливающее контрастный препарат (рис. 13), n = 7 (100 %) Oval shape formation with clear contours actively accumulating contrast agent (Fig. 13), n = 7 (100 %)
После РЧА – ЭУЗИ (в день РЧА) After RFA – EUS (on the day of RFA)	Гиперэхогенная структура тканей ПЖ (на месте опухоли) с формированием гипоэхогенного «ободка» по периферии (рис. 7), n = 7 (100 %) Hyperechoic structure of pancreatic tissues (at the site of the tumor), with formation of a hypoechoic «rim» along the periphery (Fig. 7), n = 7 (100 %)	—
Через 3, 6 и 9 мес после РЧА 3, 6 and 9 months after RFA	Гиперэхогенный участок с фиброзными изменениями в структуре, неправильной формы, сопоставимый по размерам с ранее описываемой опухолью (рис. 13), n = 7 (100 %) Hyperechoic area, with fibrotic changes in the structure of irregular shape comparable in size with the previously described tumor (Fig. 13), n = 7 (100 %)	На месте ранее установленной опухоли определяется участок овальной формы с фиброзными изменениями, не накапливающий контрастный препарат, с некротическим центром и гипervasкулярным «ободком» (рис. 14), n = 7 (100 %) An oval-shaped area with fibrotic changes is recognized at the site of previously revealed tumor, area does not accumulate contrast agent, has a necrotic center and a hypervascular «rim» (Fig. 14), n = 7 (100 %)

(табл. 3). Полный отказ от опиоидных анальгетиков на 3–5-е сутки после РЧА – ЭУЗИ в группе пациентов с аденокарциномой ПЖ (n = 3; 30 %) с сохранением анальгетического эффекта в течение 8 нед был достигнут в 100 % наблюдений (n = 3; 30 %) (рис. 11). Возвращение к опиоидным анальгетикам через 3 мес после РЧА – ЭУЗИ в группе пациентов с аденокарцино-

мой ПЖ (n = 3; 30 %) отмечалось в 20 % наблюдений (n = 2), что потребовало проведения повторного вмешательства; в 10 % (n = 1) оценить продолжительность анальгетического эффекта не представлялось возможным в связи со смертью пациента спустя 2 мес после РЧА – ЭУЗИ, медиана наблюдения составила 6 мес.

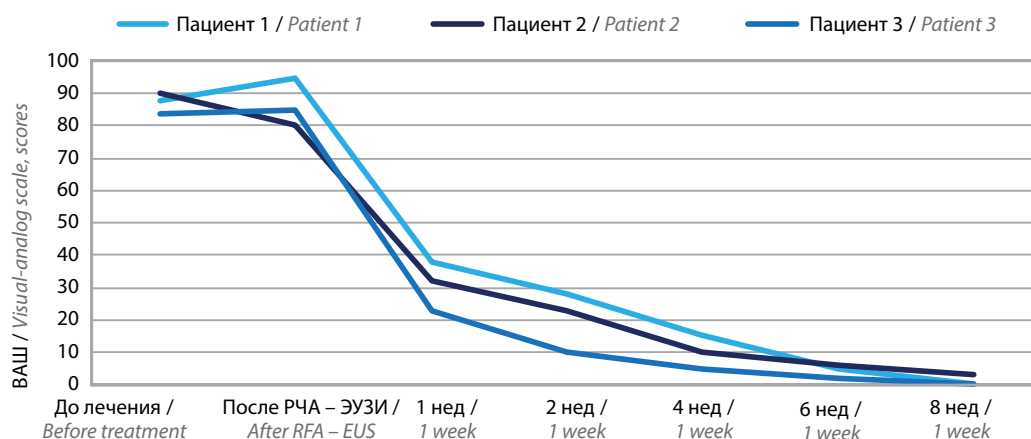


Рис. 11. Динамика боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ)

Fig. 11. Pain dynamics by the use of visual analog scale



Рис. 12. Эндосонографическая картина изменений ткани поджелудочной железы (через 3 мес после радиочастотной абляции под контролем эндоскопического ультразвукового исследования нейроэндокринной опухоли): определяется гиперэхогенный участок с фиброзными изменениями в структуре, неправильной формы, сопоставимый по размерам с ранее описываемой опухолью

Fig. 12. Endosonographic picture of changes in the pancreatic tissue (3 months after radiofrequency ablation performed under control of endoscopic ultrasound examination of neuroendocrine tumor): the images revealed a hyper-echoic site with fibrous changes in the structure, irregular shape, comparable in size to the previously described tumor

Осложнения после РЧА – ЭУЗИ были отмечены в 28,6 % наблюдений ($n = 2$) у пациентов с НЭО ПЖ в виде развития острого панкреатита легкой степени (согласно классификации острого панкреатита Российского общества хирургов, 2014 г.) на 7-е и 10-е сутки после манипуляции, потребовавшего проведения консервативной терапии.

Обсуждение

Метод РЧА, вызывающий контролируемый термокоагуляционный некроз очагов поражения, успешно применяется в качестве локально-аблятивной методики при лечении первичных солидных опухолей различных локализаций [10–16].

Однако опыт применения РЧА в лечении новообразований ПЖ крайне невысок, что обусловлено анатомическими особенностями расположения ПЖ, риском термического повреждения крупных сосудов,

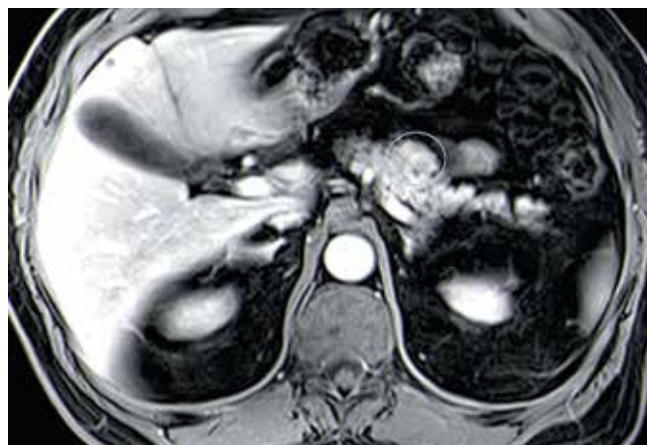


Рис. 13. Магнитно-резонансная томография нейроэндокринной опухоли: в теле поджелудочной железы по передней поверхности определяется образование овальной формы с преимущественно четкими контурами, активно накапливающее контрастный препарат, размерами 10 × 12 мм

Fig. 13. Magnetic resonance imaging of neuroendocrine tumor: the images revealed an oval-shaped formation with mostly clear contours is detected along the anterior surface actively accumulating contrast agent 10 × 12 mm in size in the pancreas body

главного панкреатического протока, дистальных отделов общего желчного протока, двенадцатиперстной кишки, поперечной ободочной кишки и воротной вены при выполнении методики лапаротомным доступом [17, 18]. В настоящее время благодаря техническим возможностям эндоскопического оборудования стало доступным проведение РЧА образований ПЖ под эндосонографическим контролем, демонстрирующих большую безопасность метода [19]. Несмотря на это, количество зарубежных исследований, направленных на изучение эффективности РЧА – ЭУЗИ в лечении НЭО ПЖ и местно-распространенных форм рака ПЖ, остается немногочисленным. Согласно обобщенным данным зарубежных исследований эффективность метода РЧА – ЭУЗИ в лечении НЭО ПЖ составляет от 90 до 100 % при однократном сеансе и от 97 до 100 % при повторном сеансе РЧА – ЭУЗИ. Частота

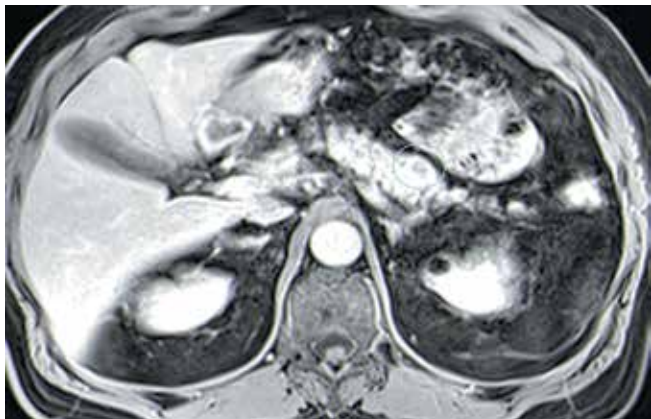


Рис. 14. Магнитно-резонансная томография: изменения ткани поджелудочной железы (через 3 мес после радиочастотной абляции под контролем эндоскопического ультразвукового исследования нейроэндокринной опухоли) — на месте ранее описываемой опухоли определяется участок, овальной формы размерами 10×12 мм в диаметре с фиброзными изменениями в структуре, не накапливающий контрастный препарат с гиперваскулярным «ободком»

Fig. 14. Magnetic resonance imaging: the images show changes in pancreatic tissue (3 months after radiofrequency ablation performed under control of endoscopic ultrasound examination of neuroendocrine tumor) — the images revealed an oval-shaped area at the site of the previously described tumor that was 10×12 mm in diameter with fibrous changes in the structure without accumulation of contrast material as hypervascular “rim”

развития осложнений после РЧА — ЭУЗИ НЭО ПЖ в виде развития панкреатита легкой степени, купирующегося консервативно, составляет от 0 до 30 %, что сопоставимо с результатами нашего исследования [20–24].

В настоящее время существует единственное исследование J. Bang и соавт., посвященное изучению вопросов эффективности метода РЧА — ЭУЗИ в купировании болевого синдрома у пациентов с нерезектабельным раком ПЖ и сравнению анальгетического эффекта, а также качества жизни пациентов после РЧА — ЭУЗИ и эндоскопического трансгастрального нейрولизиса чревного сплетения. Согласно полученным результатам существенное снижение болевого синдрома и улучшение эмоционального состояния пациентов спустя 4 нед после РЧА — ЭУЗИ были достигнуты в 100 % наблюдений ($n = 12$), однако полного отказа от опиоидных анальгетиков отмечено не было, показатели качества жизни пациентов были значительно выше в группе после РЧА — ЭУЗИ по сравнению с эндоскопическим трансгастральным нейрولизисом. Также следует отметить, что в нашем исследовании

частота абляции составляла 15–50 Вт, количество циклов — 2–4, а продолжительность 1 цикла — 15–20 сек, в то время как в исследовании J. Bang и соавт. частота, количество циклов и продолжительность абляции составили 10 Вт, 3–4 цикла и 90 сек соответственно, что также могло повлиять на результат. Осложнений, обусловленных проведением РЧА — ЭУЗИ, в обоих исследованиях не отмечено [25].

В нашем исследовании, проведенном на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, изложены первые в России результаты применения метода РЧА — ЭУЗИ в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями ПЖ. Исследование проводилось по двум направлениям — изучение радикальности, эффективности и безопасности метода РЧА — ЭУЗИ в лечении пациентов с НЭО ПЖ размерами до 20 мм в диаметре и оценка анальгетического эффекта у пациентов с хроническим болевым синдромом, обусловленным распространенным опухолевым поражением ПЖ.

Результаты исследования показали высокую эффективность и безопасность метода РЧА — ЭУЗИ в лечении данных групп пациентов при динамическом наблюдении в течение 2–9 мес. С учетом проспективного характера исследования, гетерогенной немногочисленной когорты пациентов, короткой продолжительности наблюдения необходимо проведение проспективного многоцентрового рандомизированного исследования, включающего большее число пациентов и более длительный период наблюдения.

Заключение

РЧА — ЭУЗИ является эффективным, малоинвазивным и безопасным методом лечения НЭО ПЖ размерами до 2,0 см в диаметре, а также вариантом анальгезии при местно-распространенном раке ПЖ. Для определения показаний, противопоказаний и эффективности РЧА в радикальном и симптоматическом лечении злокачественных новообразований ПЖ необходимо проведение крупных проспективных многоцентровых исследований. Для повышения диагностической точности метода в группу исследования необходимо включить не менее 50 пациентов. Для оценки безопасности метода РЧА — ЭУЗИ группу сравнения должны составить пациенты, которым выполняли РЧА другими методами, в частности лапаротомным доступом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Fitzgerald T.L., Hickner Z.J., Schmitz M. et al. Changing incidence of pancreatic neoplasms: a 16-year review of statewide tumor registry. *Pancreas* 2008;37:134–8. DOI: 10.1097/MPA.0b013e318163a329
2. Jilesen A.P., van Eijck C.H., Busch O.R. et al. Postoperative Outcomes of Enucleation and Standard Resections in Patients with a Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *World J Surg* 2016;40:715–28. DOI: 10.1007/s00268-015-3341-9
3. Mehrabi A., Fischer L., Hafezi M. et al. A systematic review of localization, surgical treatment options, and outcome of insulinoma. *Pancreas* 2014;43(5):675–86. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000110

4. Lee D.W., Kim M.K., Kim H.C. Diagnosis of pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Endosc* 2017;50:537–45. DOI: 10.5946/ce.2017.131
5. Choi J.H., Seo D.W., Song T.J. et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for management of benign solid pancreatic tumors. *Endoscopy* 2018;50(11):1099–104. DOI: 10.1055/a-0583-8387
6. Oleinikov K., Dancour A., Epshtein J. et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation: a new therapeutic approach for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:2637–47. DOI: 10.1210/jc.2019-00282
7. Houmani Z.S., Nouredine M.S. EUS-guided celiac plexus radiofrequency ablation using a novel device. *VideoGIE* 2020;5(9):395–6. DOI: 10.1016/j.vgie.2020.04.022
8. Lakhtakia S., Seo D.W. Endoscopic ultrasonography-guided tumor ablation. *Dig Endosc* 2017;29(4):486–94. DOI: 10.1111/den.12833
9. Taewoong medical USA: URL: <https://taewoongusa.com/products/viva-combo-rf-generator-system/>
10. Goldberg S.N., Mallery S., Gazelle G.S. et al. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):392–401. DOI: 10.1053/ge.1999.v50.98847
11. Carrara S., Arcidiacono P.G., Albarello L. et al. Endoscopic ultrasound-guided application of a new hybrid cryotherm probe in porcine pancreas: a preliminary study. *Endoscopy* 2008;40(4):321–6. DOI: 10.1055/s-2007-995595
12. Kim H.J., Seo D.W., Hassanuddin A. et al. EUS-guided radiofrequency ablation of the porcine pancreas. *Gastrointest Endosc* 2012;76(5):1039–43. DOI: 10.1016/j.gie.2012.07.015
13. Rossi S., Ravetta V., Rosa L. et al. Repeated radiofrequency ablation for management of patients with cirrhosis with small hepatocellular carcinomas: a long-term cohort study. *Hepatology* 2011;53(1):136–47. DOI: 10.1002/hep.23965
14. Rossi S., Dore R., Cascina A. et al. Percutaneous computed tomography-guided radiofrequency thermal ablation of small unresectable lung tumours. *Eur Respir J* 2006; 27(3):556–63. DOI: 10.1183/09031936.06.00052905
15. Atwell T.D., Schmit G.D., Boorjian S.A. et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(2):461–6. DOI: 10.2214/AJR.12.8618
16. Mohan H., Nicholson P., Winter D.C. et al. Radiofrequency ablation for neuroendocrine liver metastases: a systematic review. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26(7):935–42. DOI: 10.1016/j.jvir.2014.12.009
17. Elias D., Baton O., Sideris L. et al. Necrotizing pancreatitis after radiofrequency destruction of pancreatic tumours. *Eur J Surg Oncol* 2004;30(1):85–7. DOI: 10.1016/j.ejso.2003.10.013
18. Girelli R., Frigerio I., Salvia R. et al. Feasibility and safety of radiofrequency ablation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Surg* 2010;97(2):22–5. DOI: 10.1002/bjs.6800
19. Khoury T., Sbeit W., Napoléon B. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation for pancreatic tumors: A critical review focusing on safety, efficacy and controversies. *World J Gastroenterol* 2023;29(1):157–70. DOI: 10.3748/wjg.v29.i1.157
20. Rossi S., Viera F.T., Ghittoni G. et al. Radiofrequency ablation of pancreatic neuroendocrine tumors: a pilot study of feasibility, efficacy, and safety. *Pancreas* 2014;43(6):938–45. DOI: 10.1097/MPA.0000000000000133
21. Armellini E., Crino S.F., Ballare M. et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of a pancreatic neuroendocrine tumor. *Endoscopy* 2015;47(S 01):E600–1. DOI: 10.1055/s-0034-1393677
22. Pai M., Habib N., Senturk H. et al. Endoscopic ultrasound guided radiofrequency ablation, for pancreatic cystic neoplasms and neuroendocrine tumors. *World J Gastrointest Surg* 2015;7(4):52–9. DOI: 10.4240/wjgs.v7.i4.52
23. Lakhtakia S., Ramchandani M., Galasso D. et al. EUS-guided radiofrequency ablation for management of pancreatic insulinoma by using a novel needle electrode (with videos). *Gastrointest Endosc* 2016;83(1):234–9. DOI: 10.1016/j.gie.2015.08.085
24. Barthet M., Giovannini M., Lesavre N. et al. Endoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation for pancreatic neuroendocrine tumors and pancreatic cystic neoplasms: a prospective multicenter study [published online ahead of print 22 January 2019]. *Endoscopy* 2019;51(9):836–42. DOI: 10.1055/a-0824-7067
25. Bang J.Y., Sutton B., Hawes R.H., Varadarajulu S. EUS-guided celiac ganglion radiofrequency ablation versus celiac plexus neurolysis for palliation of pain in pancreatic cancer: a randomized controlled trial (with videos). *Gastrointest Endosc* 2019;89(1):58–66. DOI: 10.1016/j.gie.2018.08.005

Вклад авторов

V.B. Лозовая: сбор и обработка материала, написание текста.

O.A. Малихова, A.O. Туманян: концепция и дизайн работы, утверждение окончательного варианта статьи.

A.C. Водолеев, O.A. Гусарова, A.G. Малихов: редактирование статьи.

Authors' contributions

V.V. Lozovaya: data collection and processing, writing the article.

O.A. Malikhova, A.O. Tumanyan: study concept and design, approval of the final version of the article.

A.S. Vodoleev, O.A. Gusarova, A.G. Malikhov: editing the article.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. All patients signed an informed consent to participate in the study.

ORCID авторов/ ORCID authors

V.B. Лозовая / V.V. Lozovaya: ORCID: 0000-0001-6262-7763

O.A. Малихова / O.A. Malikhova: ORCID: 0000-0003-0829-7809

A.C. Водолеев / A.S. Vodoleev: ORCID: 0000-0002-5151-7718

O.A. Гусарова / O.A. Gusarova: ORCID: 0000-0001-6179-1115

A.O. Туманян / A.O. Tumanyan: ORCID: 0000-0001-5863-5197

A.G. Малихов / A.G. Malikhov: ORCID: 0000-0003-1959-1886

Статья поступила: 04.07.2023. **Принята к публикации:** 02.08.2023. **Опубликована онлайн:** 08.12.2023.

Article submitted: 04.07.2023. **Accepted for publication:** 02.08.2023. **Published online:** 08.12.2023.