

Онкологический консилиум при раке поджелудочной железы *Cancer council for pancreatic cancer*

ISSN 1995-5464 (Print); ISSN 2408-9524 (Online)

DOI: 10.16931/1995-5464.2019387-98

Применение миниинвазивных технологий для абляции злокачественных опухолей поджелудочной железы

Ветшев П.С.¹, Чжао А.В.², Ионкин Д.А.^{2*}, Степанова Ю.А.², Жаворонкова О.И.², Кулезнева Ю.В.³, Мелехина О.В.^{3*}, Панченков Д.Н.^{4,5}, Астахов Д.А.^{4,5*}, Иванов Ю.В.^{4,5}, Бруслик С.В.¹, Свиридова Т.И.^{1*}

¹ ФГБУ “Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова” Минздрава России; 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация

² ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого” Минздрава России; 115093, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация

³ ГБУЗ “Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова” ДЗМ; 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Министерства здравоохранения Российской Федерации; 127473, Москва, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Российская Федерация

⁵ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства; 115682, Москва, ул. Ореховый бульвар, д. 28, Российская Федерация

Применение миниинвазивных абляционных технологий представляется перспективным направлением в лечении ряда онкологических больных, в том числе и при раке поджелудочной железы. Криодеструкция, радиочастотная абляция, необратимая электропорация и ультразвуковая абляция демонстрируют обнадеживающие результаты в плане возможности деструкции опухолевой ткани, циторедукции, имеют малое число осложнений, достаточно легко переносятся пациентами. Однако единого подхода к их применению в комплексном лечении этой сложной категории больных пока нет. Во многих специализированных клиниках мира, в том числе и отечественных, продолжается накопление материала, проводится сравнительный анализ результатов применения методов абляции опухолей. В статье представлены краткие сведения о механизмах воздействия указанных технологий на опухолевую ткань, приведены данные литературы и собственный опыт авторов в лечении больных раком поджелудочной железы. Необходимо дальнейшее проведение рандомизированных проспективных исследований для определения места методов абляции в комплексном лечении опухолей паренхиматозных органов, в том числе и рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: поджелудочная железа, опухоль, рак, криоабляция, криодеструкция, местнораспространенный, радиочастотная абляция, необратимая электропорация, ультразвуковая абляция.

Ссылка для цитирования: Ветшев П.С., Чжао А.В., Ионкин Д.А., Степанова Ю.А., Жаворонкова О.И., Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В., Панченков Д.Н., Астахов Д.А., Иванов Ю.В., Бруслик С.В., Свиридова Т.И. Применение миниинвазивных технологий для абляции злокачественных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии*. 2019; 24 (3): 87–98. DOI: 10.16931/1995-5464.2019387-98.

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Minimally invasive technologies for ablation of pancreatic malignancies

Vetshev P.S.¹, Chzhao A.V.², Ionkin D.A.^{2*}, Stepanova Yu.A.², Zhavoronkova O.I.², Kulezneva Yu.V.³, Melekhina O.V.^{3*}, Panchenkov D.N.^{4,5}, Astakhov D.A.^{4,5*}, Ivanov Yu.V.^{4,5}, Bruslik S.V.¹, Sviridova T.I.^{1*}

¹ Pirogov National Medical Surgical Center of the Ministry of Health of Russia; 70, Lower Pervomayskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation

² Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery, 27, B. Serpuhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation

³ Loginov Moscow Clinical Scientific Center, 86, Highway Enthusiastov, Moscow, 111123, Russian Federation

⁴ *Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation*

⁵ *Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency; 28, Orekhovy Boulevard str., Moscow, 115682, Russian Federation*

Minimally invasive ablative technologies is a promising direction in the treatment of some cancer patients including pancreatic cancer. Cryodestruction, radiofrequency ablation, irreversible electroporation and ultrasound ablation show encouraging results regarding destruction of tumor tissue, cytoreduction. These methods are associated with small number of complications and relatively easy to tolerate by patients. However, there is no single approach to their use in the complex treatment of these patients. Accumulation of data followed by comparative analysis of various ablation techniques is being carried out in many specialized clinics of the world including national hospitals. Ablation mechanisms of technologies, literature data and the authors' own experience in the treatment of pancreatic cancer are reported in the article. Further randomized prospective trials are required to determine the role of ablation methods in the complex treatment of tumors of parenchymal organs including pancreatic cancer.

Keywords: *pancreas, tumor, cancer, cryoablation, cryodestruction, locally advanced pancreatic cancer, radiofrequency ablation, irreversible electroporation, ultrasound ablation.*

For citation: Vetshev P.S., Chzhao A.V., Ionkin D.A., Stepanova Yu.A., Zhavoronkova O.I., Kulezneva Yu.V., Melekhina O.V., Panchenkov D.N., Astakhov D.A., Ivanov Yu.V., Bruslik S.V., Sviridova T.I. Minimally invasive technologies for ablation of pancreatic malignancies. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB surgery.* 2019; 24 (3): 87–98. (In Russian). DOI: 10.16931/1995-5464.2019387-98.

There is no conflict of interests.

● Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) составляет 3% среди всех онкологических заболеваний, порядка 20% среди опухолей пищеварительной системы и сопровождается неуклонным увеличением заболеваемости. В 2015 г. в РФ заболеваемость составила 11,8 на 100 тыс. человек, в 2017 г. – 13,3 на 100 тыс. Прогноз при РПЖ признается малоутешительным. К сожалению, диагноз при этом грозном заболевании часто устанавливается уже при развитии местнораспространенной формы (LAPC) рака и (или) выявлении отдаленных метастазов. Только порядка 20% пациентов с РПЖ подлежат радикальной операции на момент установления клинического диагноза. Таким образом, сохраняется большая группа больных, которым невозможно выполнить радикальное вмешательство. Им требуется комплексное паллиативное лечение с учетом современных возможностей клинической медицины: системная химиотерапия в разных режимах (гемицитабин, FOLFIRINOX, mFOLFIRINOX) и в исследованиях (NEPAFOX, NEOMAX), в адьювантном и неoadьювантном вариантах, лучевая терапия. Применяют также эндоваскулярные и миниинвазивные абляционные технологии – радиочастотную абляцию (РЧА), криодеструкцию (КД), необратимую электропорацию (НЭ), ультразвуковую абляцию (УЗА или HIFU-терапия) и различные комбинации названных методов.

Указанные технологии демонстрируют обнадеживающие результаты, малую инвазивность, не сопровождаются выраженным хирургическим стрессом и имеют небольшое число осложнений. Однако единого подхода к применению абляционных технологий в комплексном лечении этой сложной категории больных пока не выработано.

В специализированных центрах и клиниках разных стран, в том числе российских, продолжается накопление материала, проводится сравнительный анализ результатов применения методов абляции опухолей.

В работе над статьей приняли участие специалисты ведущих центров. Кратко изложены возможности КД (Чжао А.В., Ионкин Д.А., Жаворонкова О.И.), РЧА (Кулезнева Ю.В., Мелехина О.В.), НЭ (Панченков Д.Н., Астахов Д.А., Иванов Ю.В.) и УЗА (Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И.) с учетом данных литературы и собственного опыта.

1. Криодеструкция

Рак поджелудочной железы в настоящее время становится одним из лидирующих онкологических заболеваний в большинстве развитых стран, в том числе и в России. В мире ежегодно регистрируется до 200 тыс. новых пациентов [1–3]. Несмотря на расширение диагностических возможностей, совершенствование техники хирургических вмешательств, других методов неоперативного лечения и интенсивной терапии, не удается добиться кардинального улучшения исходов заболевания. Среди всех наблюдений диагностированного РПЖ пятилетняя выживаемость не превышает 1% [1, 2, 4, 5]. Следует подчеркнуть важность терапии боли. Болевой синдром часто является наиболее тяжелым и изнуряющим проявлением заболевания. При этом медикаментозная терапия, как правило, оказывается недостаточно эффективной [1, 4].

О применении холода для лечения рака впервые было доложено James Arnott в Англии в 1850 г. [6]. Развитие криохирургии в СССР в 80-е гг. прошлого столетия началось с работ по изуче-

нию криовоздействия на печень и поджелудочную железу (ПЖ) в эксперименте, позже это было внедрено в клиническую практику [2, 4, 6]. Еще в 1967–1969 гг. исследователи изучали влияние криодеструкции на ткань ПЖ, которую осуществляли устройством, работающим на жидком азоте и создающим температуру рабочей части -180°C [6].

Возможность мониторинга криовоздействия при помощи интраоперационного УЗИ стимулировала внедрение КД в клиническую практику [7]. Пионерами в этом направлении считаются Б.И. Альперович и его ученики [2, 6]. Новый этап развития криохирургии начался в 90-х гг. за счет распространения современных методов лучевой диагностики и появления новых моделей криогенной аппаратуры, в том числе и для чрескожного применения [6, 7].

С начала развития криохирургии представители отечественной хирургической школы традиционно применяют жидкий азот во время оперативного вмешательства, используя отечественные криоустановки. При этом достигается минимально возможная температура воздействия ($-181...-186^{\circ}\text{C}$), которая, согласно современным исследованиям, позволяет активировать собственный противоопухолевый иммунный ответ организма.

За рубежом (КНР, США, Германия) акцент делается на тонких криозондах для чрескожного введения, чаще под КТ-наведением. В этих криоустановках используется не жидкий азот, а инертные газы. В результате температура воздействия на опухоль недостаточно низкая, чтобы добиться адекватного ответа как с позиции разрушения опухолевого узла, так и стимуляции защитных сил всего организма. Причем число осложнений оказывается не меньше, чем при применении отечественных криоаппликаторов. Именно отсутствие эффективного результата воздействия на саму опухоль, значительное число различных осложнений являются основными причинами настороженного отношения к применению криодеструкции нерезектабельного РПЖ.

В нашей стране наибольший опыт использования криодеструкции при злокачественном поражении ПЖ накоплен в Городском клиническом онкологическом диспансере (Санкт-Петербург), НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневого (Москва), НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва). За рубежом значительный опыт криолечения РПЖ накоплен в FUDA CANCER HOSPITAL (Гуанчжоу, Китай), в клинике профессора Корпана Н.Н. (Вена, Австрия).

Материал и методы

КД выполняли при помощи отечественных криоаппаратов: с 2007 г. применяли аппарат “Крио-МТ” (“БИОМЕДСТАНДАРТ”, Москва),

с 2012 г. – криохирургический аппарат “КРИО-01” “ЕЛАМЕД” (Елатяма), с 2013 г. – губчатые пористо-проницаемые аппликаторы из никелида титана (Томск). Показаниями к криохирургии РПЖ считали нерезектабельную опухоль, общие противопоказания к проведению хирургической операции (тяжелое соматическое состояние больного, коагулопатия и т.д.). Противопоказаниями к криодеструкции при РПЖ считали прорастание (тесный контакт) магистрального сосуда, петли кишки, желчного пузыря, стенки желудка на значительном протяжении, диссеминацию опухоли. Криодеструкция выполнена 48 больным по поводу местнораспространенного РПЖ. В 36 наблюдениях опухоль локализовалась в головке ПЖ, в 12 – в теле железы. Средний возраст больных составил 49 ± 2 года. Размеры образований в ПЖ варьировали от 2,5 до 10 см. У 38 больных диагностирован РПЖ IV стадии, у 10 – III стадии.

Техника КД у всех больных, независимо от локализации опухоли в ПЖ, существенных отличий не имела и сводилась к следующему. Выполняли верхнесрединную лапаротомию, вскрывали салниковую сумку, освобождали переднюю поверхность новообразования. Аппликатор криохирургической установки накладывали таким образом, чтобы охлаждающая поверхность его плотно прилегала к органу. Размер криогенного аппликатора подбирали в зависимости от размера и формы опухоли с учетом предполагаемой зоны деструкции. В течение 3–5 мин температуру аппликатора снижали до целевой (обычно $-180...-187^{\circ}\text{C}$) и фиксировали ее на протяжении 1–7 мин. Затем аппликатор отогревали, отнимали от опухолевой ткани. Дальнейший отогрев зоны деструкции происходил самопроизвольно. Если объем оперативного вмешательства ограничивался криогенной деструкцией, то подводили к месту деструкции дренажную трубку, после чего послойно ушивали брюшную полость наглухо. Вмешательство выполняли под контролем УЗИ. Если требовались дополнительные хирургические вмешательства, сразу после удаления криохирургического аппликатора с опухолевой поверхности ее укрывали салфеткой, чтобы предотвратить примерзание окружающих тканей, особенно кишечника к мерзлому опухолевому конгломерату, и формировали необходимые соустья. За время формирования анастомозов происходил полный отогрев зоны деструкции, после чего устанавливали дренажи к месту деструкции и к анастомозам с дальнейшим послойным ушиванием брюшной полости.

Существующие на наш взгляд преимущества КД лапаротомным доступом в сравнении с чрескожным представлены в таблице.

Из 48 операций в 28 (58,3%) наблюдениях в связи с механической желтухой и проявления-

Таблица. Преимущества выполнения КД лапаротомным доступом в сравнении с миниинвазивным вмешательством

Table. Advantages of cryodestruction through laparotomic approach in comparison with minimally invasive intervention

Категория	Критерии сравнения	Лапаротомия	Миниинвазивное вмешательство
Преимущества	Точное позиционирование	+	–
	Формирование обходных анастомозов (ГЭА, БДА)	+	–
	Обработка опухоли 5–10 см	+	+/-
Недостатки	Наличие большой послеоперационной раны и возможные осложнения	+	–
	Продолжительность пребывания в стационаре	+	+/-

ми высокой непроходимости одновременно формировали билиодигестивные соустья и (или) гастроэнтероанастомоз. При необходимости эндоскопическое ретроградное стентирование желчных протоков было выполнено 16 (33,3%) пациентам: в 10 (20,8%) наблюдениях до основного лапаротомного этапа и в 6 (12,5%) – после него.

Для оценки эффективности выполняли МРТ в первые 24 ч после выполнения криодеструкции, УЗИ – через 1, 3, 6 дней, а затем – через 2, 4, 6, 8 мес.

Результаты

После выполнения КД летальных исходов не было. В ближайшем послеоперационном периоде были отмечены 17 (35,4%) осложнений. Согласно классификации Clavien–Dindo были выявлены следующие осложнения. Из осложнений I степени асцит, устраненный консервативно, развился в 14,5% наблюдений, правосторонний гидроторакс, также устраненный консервативно, – в 4,2%. Осложнения II степени – наружный панкреатический свищ (4,2%), нагноение послеоперационной раны (2,1%). Осложнение III степени – желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее эндоскопического вмешательства, отмеченное в 4,2% наблюдений. Осложнения IV степени – внутрибрюшное кровотечение из места биопсии, потребовавшее релапаротомии (2,1%), внутрибрюшное кровотечение, развившееся через 8 ч по краю криодеструкции и потребовавшее релапаротомии (2,1%), панкреонекроз, потребовавший релапаротомии (2,1%). Таким образом, тяжелые осложнения были отмечены у 10,4% пациентов после криодеструкции по поводу нерезектабельного РПЖ.

Полное исчезновение боли после КД отмечено у 52,1% больных, значительное уменьшение боли – у 26%. Всем больным в дальнейшем была проведена адъювантная химиотерапия, в 6 наблюдениях дополненная регионарной химиоэмболизацией. Максимальный срок наблюдения составил 42 мес. Выживаемость больных РПЖ по Каплану–Майеру: 6 мес – 56%, 12 мес – 32%, 24 мес – 17%, 28 мес – 4,3%.

Заключение

Мультидисциплинарный подход является ключевым при лечении таких пациентов. Сама по себе локальная деструкция не влияет на течение онкологического процесса, и появление новых вторичных очагов не должно быть критерием эффективности деструкции. Неудовлетворительные показатели выживаемости связаны не с проявлением недостаточной эффективности КД, а с общим состоянием проблемы опухолевого поражения ПЖ. КД при РПЖ у нерезектабельных больных является вмешательством, в значительной степени улучшающим качество жизни онкологических пациентов, в первую очередь за счет уменьшения болевого синдрома. В связи с улучшением качества жизни на фоне соответствующей адъювантной химиотерапии происходит и некоторое улучшение показателей выживаемости.

При КД, помимо гибели клеток тканей, происходит максимальная активизация всей системы саморегуляции организма – иммунной системы, обменно-эндокринных и нейропсихических сфер, стимуляция функционального резерва. Это направление является перспективным с точки зрения развития медицинской науки в нашей стране.

2. Радиочастотная абляция

Данные литературы позволяют сделать вывод, что РЧА нерезектабельных опухолей ПЖ может использоваться в качестве циторедукции после системной или регионарной химиотерапии. Это позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов с местнораспространенным РПЖ.

Радиочастотная абляция – наиболее распространенный миниинвазивный метод локальной деструкции, который широко применяют для лечения солидных опухолей печени, почек и легких. Исследования показали, что РЧА, помимо термической деструкции опухолевых клеток, оказывает воздействие на противоопухолевый иммунитет организма за счет различных механизмов: активации специфических Т-лимфоцитов и вследствие индуцирования экспрессии белка теплового шока 70 [8]. Эксперименты на

животных моделях продемонстрировали, что некроз, вызванный РЧА, обуславливает высвобождение опухоль-специфических антигенов, усиливающих специфическую реакцию “свой–чужой”, и действует как некая “эндогенная вакцина” за счет активации антиген-презентирующих клеток в окружающих тканях [9].

Технически РЧА опухолей ПЖ может быть выполнена под контролем чрескожного УЗИ, эндо-УЗИ и интраоперационного УЗИ во время лапаротомии. Впервые РЧА ПЖ под контролем эндо-УЗИ выполнили у животных в 1999 г., однако, вследствие забрюшинного расположения, близости желчного протока и крупных сосудистых структур, а также тесной связи с полыми органами, метод не получил в те годы широкого распространения [10]. Основными осложнениями манипуляции являлись желудочно-кишечное кровотечение, панкреатический свищ, желчеистечение, тромбоз воротной вены, формирование псевдокисты и септические осложнения.

Принципы термокинетического воздействия на паренхиму ПЖ помогли понять эксперименты, проведенные так называемой Манчестерской группой в 2005 г. [11]. Было показано, что оптимальной температурой абляции аденокарциномы ПЖ является 90 °С. Также было рекомендовано соблюдать расстояние от электрода до двенадцатиперстной кишки (ДПК) и порто-мезентериальных сосудов в 10 мм, а также осуществлять непрерывное охлаждение ДПК с помощью инфузии физиологического раствора 100 мл/мин с температурой 5 °С. Абляция при раке дистальных отделов ПЖ может быть выполнена без охлаждения ДПК, поскольку желчные протоки находятся на некотором расстоянии.

Результаты

В настоящее время в мире относительно использования РЧА опухолей ПЖ у людей представлен небольшой опыт отдельных центров. Хорошие результаты получены при кистозных и нейроэндокринных опухолях с уровнем осложнений 10% [12]. В отдельных работах показано увеличение продолжительности жизни при РЧА протоковой аденокарциномы у “паллиативных” больных [13]. Эффект может быть усилен с помощью сочетания РЧА с трансартериальной химиоэмболизацией ПЖ: по данным исследователей, медиана продолжительности жизни составила 11 мес у 71 пациента, при этом однолетняя выживаемость достигла 32,4% для всех пациентов и 25,5% для пациентов с метастазами в печень [14].

В настоящее время наибольшим опытом выполнения РЧА протоковой аденокарциномы ПЖ во время лапаротомии обладают специалисты из Италии. По последней публикации от 2015 г., их опыт составлял 100 последовательных пациентов

с местнораспространенным РПЖ [15]. У всех больных при ревизии брюшной полости подтверждали отсутствие канцероматоза, а после мобилизации ПЖ – местное распространение опухоли. В ДПК устанавливали зонд и проводили инфузию охлажденного до 5 °С физиологического раствора. Зону абляции обкладывали влажной холодной марлей. При механической желтухе или дуоденальной непроходимости формировали обходные анастомозы. В результате анализа были сделаны выводы, что температура выше 90 °С сопровождается двойным риском термической травмы (тромбоз воротной и (или) брыжеечных вен, язва и кровотечение из ДПК) и что следует избегать абляции всей опухоли, чтобы избежать повреждения окружающих тканей. По данным этих авторов, основным осложнением РЧА ПЖ является травма ДПК, которая проявляется бессимптомным ожогом слизистой оболочки, требующим консервативного лечения и эндоскопического мониторинга на 7 и 30 дней, и проникающей язвой с массивным вторичным кровотечением при инвазии опухоли в кишку. Интраоперационное охлаждение ДПК и желудочное шунтирование могут помочь предотвратить эти осложнения. Уровень осложнений составил 24%, из них связанных с РЧА – 15%. Тяжелый панкреатит развился у 3 (3%) пациентов, панкреатические свищи сформировались у 3 (3%) пациентов, тромбоз воротной вены выявлен у 4 (4%) пациентов, пенетрирующие дуоденальные язвы – у 2 (2%). Послеоперационная летальность составила 3%. Медиана общей продолжительности жизни и медиана безрецидивной выживаемости оказались 20 и 23 мес соответственно. Однако у пациентов, не получавших химиотерапию до РЧА, отмечено раннее прогрессирование заболевания – до 3 мес. Авторы делают вывод, что пациентам с нерезектабельной опухолью ПЖ целесообразно на первом этапе проводить системную химиотерапию. При отсутствии ответа на нее целесообразности выполнения каких-либо других мероприятий нет. Если же через 3 мес после химиотерапии у больных с местнораспространенным РПЖ наступает стабилизация состояния, можно рассматривать возможность осуществления им РЧА опухоли для циторедукции и повышения иммунного ответа.

В России опыта выполнения РЧА аденокарциномы ПЖ на настоящий момент нет.

Заключение

Таким образом, учитывая неблагоприятный прогноз заболевания при местнораспространенной протоковой аденокарциноме ПЖ, выполнение циторедуктивной РЧА этих опухолей представляется перспективным направлением онкологии. Публикации мировой литературы последних лет свидетельствуют о целесообраз-

ности рассмотрения этой технологии, поскольку при соблюдении техники выполнения она позволяет увеличить продолжительность жизни при малой частоте развития осложнений. Необходимо проведение рандомизированных мультицентровых исследований для разработки аргументированных рекомендаций по ее применению.

3. Необратимая электропорация

Необратимая электропорация — это технология, в которой короткие высоковольтные импульсы воздействуют на ткани и приводят к пермеабилзации клеточной мембраны. НЭ является нетепловым методом воздействия и может применяться вблизи жизненно важных структур, таких как уретра, крупные кровеносные сосуды, нервы, и вызывать абляцию опухоли без повреждения указанных структур [16]. В Российской Федерации впервые метод необратимой нетепловой электропорации при РПЖ применен профессором Д.Н. Панченковым и соавт. в хирургической клинике ФНКЦ ФМБА России в 2012 г. [17, 18]. Процедура хорошо переносится и сопровождается быстрым разрешением воспалительных изменений в ПЖ при сохранении сосудистых структур.

Применяется мощное внешнее электрическое поле, воздействующее на клетки, что приводит к повышению трансмембранного потенциала и индуцирует образование пор в мембране. Формирование проницаемой поры становится возможным только по достижении критического порогового уровня, который зависит от типа клетки и обычно находится в диапазоне 200–300 мВ/см. Мощность импульса и его продолжительность, превосходящая пороговый уровень устойчивости клеточной мембраны, приводят к формированию множественных нанопор. Сформировавшиеся в мембране под воздействием электрического поля нанопоры остаются постоянно открытыми. Отмеченные изменения ведут к клеточной гибели ввиду неспособности мембраны вернуться к исходному гомеостатическому состоянию. Клетки высоко компартиментализированы билипидными плазматическими мембранами, обеспечивающими регуляцию внутри- и внеклеточного транспорта растворенных веществ. Когда внешнее электрическое поле воздействует на клетку, оно распространяется вокруг клетки. Это создает разность плотности тока на поверхности клетки и внутри нее и приводит к появлению разности потенциалов на мембране. Когда трансмембранный потенциал достигает определенного критического уровня, клетка становится нестабильной и плазматическая мембрана подвергается разрушению или перестройке с формированием нанопор, обеспечивающих пассивный входящий ионный поток. В связи с тем что мембрана становится проницаемой,

в клетке возрастают энергетические потребности для поддержания разности трансмембранной концентрации ионов. Проводимость плазматической мембраны резко возрастает, и, если АТФ-зависимые ионные насосы не способны компенсировать диффузию ионов через поры в плазматической мембране, наступает энергетическое истощение и прекращение биохимических процессов — так называемый биохимический арест, приводящий к гибели клетки. Необратимо поврежденные клетки элиминируются иммунной системой.

Некоторые авторы показали, что ультракороткие (более 100 в наносекунду) и высокоинтенсивные (200–300 кВ/см) импульсы напрямую воздействуют на внутриклеточные органеллы без необратимого повреждения клеточных мембран. Клеточная смерть обусловлена в данном случае апоптозом, индуцируемым митохондриями, и связана с высвобождением кальция из эндоплазматической сети и повреждением ДНК [19]. Прецизионные механизмы клеточной гибели при НЭ до сих пор являются предметом дебатов. Однако считают, что оба механизма — и некроз, и апоптоз — могут играть роль в клеточной деструкции. Последние данные указывают на возрастание маркеров апоптоза в зоне тканей, подвергшихся НЭ. Апоптоз инициирует врожденную клеточную регенерацию. В результате требуется меньше времени для восстановления тканей, чем при некрозе. При апоптозе в меньшей степени обнаруживаются фиброзные изменения в областях, подвергшихся абляции, чем при некрозе, что предотвращает дальнейшее повреждение органов, подвергшихся абляции, и подтверждается экспериментальными данными.

Материал и методы

В исследование было включено 58 пациентов, из которых 23 пациента получали химиотерапию и НЭ; 35 пациентам проводилась стандартная химиотерапия. Пациенты были равномерно распределены по локальной распространенности РПЖ, локализованного в головке и теле, с аналогичным общим размером поражения, измеренном в осевом, переднезаднем и краниокаудальном направлениях. Предварительная системная химиотерапия варьировала между широким применением гемцитабина, иринотекана, оксалиплатина, капецитабина и их комбинаций. Большинство пациентов получали комбинированную химиотерапию препаратами гемцитабин, капецитабин, оксалиплатин. Всем пациентам выполнено клинично-инструментальное и лабораторное обследование. В качестве профилактики послеоперационного острого панкреатита всем пациентам назначали синтетические аналоги соматостатина (Октреотид) 100 мкг подкожно

до операции, затем 25–50 мкг/ч внутривенно капельно в течение 3–5 дней.

Результаты

На момент постановки диагноза у 30–35% пациентов РПЖ носит местнораспространенный характер. Тем не менее в последнее время биологическая агрессивность заболевания III стадии была поставлена под сомнение. Предположительно, пациенты с локальным распространением могут иметь иные исходы по сравнению с генерализованной формой заболевания. В одном из исследований проведен анализ результатов аутопсий пациентов, страдавших РПЖ. Установлено, что 30% пациентов умерли от локальных деструктивных процессов, сопровождающих прогрессирование болезни без признаков отдаленного метастазирования. Имеющиеся результаты исследований по применению химиолучевой терапии с использованием режимов на основе гемцитабина остаются малоэффективными и не удовлетворяют потребностям по ведению пациентов с местнораспространенным РПЖ. Поэтому существует настоятельная необходимость в тестировании новых системных подходов с применением комбинаций химиопрепаратов в сочетании с эффективными методами локальной деструкции. Ранее мы сообщали о безопасности использования НЭ при местнораспространенном РПЖ. В настоящем исследовании представлены результаты, подтверждающие преимущества сочетания системной терапии с НЭ, увеличивающие период до прогрессирования заболевания и общей выживаемости в сравнении со стандартными методами химиотерапии, что также соотносится с данными литературы. Таким образом, мнение о том, что пациентам с местным распространением опухоли хирургическое лечение не показано, считаем малообоснованным и рекомендуем более углубленное обследование с тем, чтобы выделить группу пациентов с потенциально резектабельными новообразованиями. С той же целью считаем необходимым повторные углубленные обследования пациентов с первично нерезектабельным местнораспространенным РПЖ каждые 3 мес на фоне проводимого лечения для уточнения резектабельности.

Применение любого типа абляции при опухолях ПЖ имеет ряд потенциальных специфических осложнений. ПЖ окружена жизненно важными структурами, такими как общий желчный проток, чревный ствол, верхняя брыжеечная артерия и вена, воротная вена, желудок и ДПК. Однако при ясном понимании всех потенциальных осложнений не наблюдали ни одного, сопряженно с повреждением трубчатых структур при НЭ.

Понятно, что исследование имеет определенные ограничения для анализа. В частности, объем

и продолжительность химиотерапии до НЭ не были стандартизованы и значительно варьировали в связи с выбором химиотерапевтического режима лечащим врачом. Однако степень изменчивости этого параметра была одинаковой в обеих группах. Кроме того, группа пациентов, в которой применяли стандартную химиотерапию, не прошла окончательную лапароскопическую диагностику. Таким образом, полностью не исключена мелкая диссеминация по брюшине, недоступная КТ, МРТ, УЗИ, что в целом могло отразиться на оценке выживаемости пациентов при включении их в анализируемую группу.

Заключение

Метод нетепловой НЭ местнораспространенного РПЖ безопасен. Рекомендованный срок применения метода после проведения стандартной химиотерапии – в течение минимум 4 мес. Пациенты, которым проведена необратимая электропорация в сочетании со стандартной химиотерапией, имеют лучший локорегионарный контроль над течением заболевания и улучшение показателя общей выживаемости по сравнению с группой стандартной химиотерапии. Необходима дальнейшая оценка результатов нашей работы в проспективном рандомизированном исследовании для подтверждения этих первоначальных обнадеживающих результатов.

4. Ультразвуковая абляция

Большим технологическим успехом в плане возможности осуществления дистанционного воздействия на опухоль печени стало появление нового неинвазивного метода гипертермической локальной деструкции – ультразвуковой абляции (High-Intensity Focused Ultrasound – HIFU). Метод также известен как HIFU-терапия, ультразвуковая абляция, фокусирующая ультразвуковая хирургия. Но чаще в мировой клинической практике используют термин “ультразвуковая абляция”.

Принцип действия лечебного высокоинтенсивного фокусирующего ультразвука такой же, как и в диагностике, и основан на способности ультразвуковой волны проходить сквозь ткани, не повреждая их. При прохождении ткани часть энергии переходит в тепло, однако в обычных обстоятельствах это тепло быстро рассеивается. При HIFU-терапии температура возрастает очень быстро (в течение 1 с) до уровня минимум 56 °С, что создает цитотоксический эффект, вызывая необратимые изменения в тканях – коагуляционный некроз. Во время воздействия HIFU температура может подниматься выше 80 °С, что эффективно разрушает опухолевую ткань. Поэтому в точном определении температуры в очаге нет необходимости. Фокусировка ультразвуковой волны с помощью специальной

линзы приводит к существенному повышению температуры и развитию локального тканевого коагуляционного некроза, при этом поверхностные и окружающие очаг ткани остаются интактными.

Первая работа, посвященная потенциальным возможностям высокоинтенсивного фокусированного ультразвука, появилась еще в 1942 г., а в 50-е гг. прошлого столетия получила развитие в исследованиях W. Fry, который в экспериментах установил способность дистанционного фокусированного ультразвука создавать очаги деструкции ткани глубоко в головном мозге [20, 21].

Первая демонстрация применения ультразвуковой абляции в онкологии и гинекологии произошла на Европейском конгрессе онкологов, проходившем в Милане в 2008 г. К настоящему времени наибольший опыт применения ультразвуковой абляции для лечения новообразований различной локализации накоплен в Китае, странах Юго-Восточной Азии (Япония, Южная Корея) [22]. С 2009 г. метод дистанционной локальной деструкции появился в России [23, 24] и ряде стран Европы (Италия, Франция, Германия, Болгария и т.д.). К настоящему времени в мире выполнено более 80 000 операций.

С 2009 г. в ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России накоплен наибольший опыт применения технологии HIFU в России. Всего выполнены 993 ультразвуковые абляции: при миоме матки – 757, доброкачественных и злокачественных опухолях печени – 207, поджелудочной железы – 19, при опухолях других локализаций (почки, молочная железа, надпочечник) – отдельные наблюдения [25–27].

Материал и методы

С 2009 по 2017 г. выполнено 19 ультразвуковых абляций 17 пациентам с нерезектабельной опухолью ПЖ, осложненной в 9 (53%) наблюдениях механической желтухой и у всех пациентов – болевым синдромом. Согласно 7-му изданию классификации TNM, HIFU-абляция была выполнена пациентам только с III и IV стадией заболевания.

Результаты и обсуждение

До ультразвуковой абляции в 9 (53%) наблюдениях при локализации опухоли в головке ПЖ и механической желтухе выполнили ряд миниинвазивных вмешательств – чрескожную чреспеченочную наружную или наружновнутреннюю холангиостомию, биопсию для верификации диагноза, стентирование желчных протоков, что позволило в дальнейшем четко дифференцировать стенки внепеченочных желчных протоков и избежать их повреждения.

Интраоперационно (на экране монитора) успешность абляции выражалась в виде серо-

шкальных изменений, появляющихся в опухолевой ткани, чаще всего в виде повышения экзогенности образования. При УЗИ через 3 мес выявляли изменение структуры опухоли, контуры ее становились более четкими. Объем опухоли уменьшился во всех 17 наблюдениях в 1,5 раза. Через 18 мес в 2 наблюдениях при динамическом УЗИ и КТ в зоне воздействия было выявлено жидкостное образование с достаточно четкой капсулой. Произошла так называемая кистозная трансформация опухолевой ткани. Просвет установленного в общий желчный проток стента был проходим на всем протяжении. Из опыта наблюдения пациентов с нерезектабельными опухолями ПЖ, которым выполнили ультразвуковую абляцию, в 16 наблюдениях отметили уменьшение объема опухоли. У 1 пациента произошло практически полное исчезновение опухоли: через месяц после абляции в структуре опухоли отмечены зоны, не накапливавшие контрастное вещество, в дальнейшем размеры опухоли значительно уменьшились, но образование было отчетливо видно. При контрольном обследовании через 2 года выявить опухоль не удалось, признаков метастазирования не выявлено.

Метод HIFU имеет некоторые ограничения. Они связаны в основном с отсутствием акустического окна для безопасного выполнения ультразвуковой абляции опухоли. Это может быть связано с конституциональными особенностями, рубцами на передней брюшной стенке, с выведенной в зоне интереса стомой, подпаянными к передней брюшной стенке петлями кишок, ранее выполненными операциями. Инвазия образования в стенку желудка и ДПК не позволяет выполнить деструкцию опухоли в полном объеме, поскольку это чревато осложнениями в виде перфорации этих органов. Механическая желтуха по сути является относительным ограничением, которое требует предварительного применения этапов миниинвазивных вмешательств и увеличивает время до выполнения ультразвуковой абляции.

Из осложнений, развившихся после ультразвуковой абляции, гипертермия отмечена у 5 больных, ожог кожи III степени – у 1, реактивный панкреатит – у 2, перфорация ДПК – у 1. Летальных исходов в раннем послеоперационном периоде не было.

В течение 3–24 мес из 17 больных умерло 7 (41,2%). Летальный исход был связан с генерализацией опухолевого процесса у 4 (23,5%) пациентов, с желудочно-кишечным кровотечением через 3 мес – у 1 пациента, с тонкокишечной непроходимостью – у 2 (11,8%) больных через 6 мес после выполнения ультразвуковой абляции. В 12 (72%) наблюдениях после операции отмечено исчезновение болевого синдрома, у 5 (29,4%) пациентов – его уменьшение. При

длительном наблюдении у 8 (66,6%) пациентов из тех 12, у которых исчез болевой синдром, отмечено увеличение массы тела.

Заключение

Ультразвуковая фокусирующая абляция – современный неинвазивный метод деструкции опухолей, в полной мере отвечающий миниинвазивным и органосберегающим подходам в хирургии.

Проведенное впервые в России комплексное исследование применения инновационной технологии HIFU показало ее эффективность и безопасность при локальной деструкции вторичных опухолей печени, нерезектабельных опухолей ПЖ. Учитывая возможности метода, представляется целесообразным его применение и при первичных опухолях, при которых хирургическое лечение противопоказано, и для уменьшения хирургического риска при центральном расположении опухоли вблизи крупных сосудов. Операция ультразвуковой абляции легко переносится пациентами, не сопровождается выраженными интра- и послеоперационными осложнениями. Ее применение показано при невозможности радикального хирургического лечения и в качестве этапа комбинированного лечения с целью увеличения его общей эффективности.

Участие авторов

Ветшев П.С. – концепция и дизайн статьи, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Чжао А.В. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи.

Ионкин Д.А. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Степанова Ю.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Жаворонкова О.А. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных.

Бруслик С.В. – концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта раздела “Ультразвуковая абляция”.

Свиридова Т.И. – сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.

Authors participation

Vetshev P.S. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Chzhao A.V. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article.

Ionkin D.A. – concept and design of the study, collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing.

Stepanova Yu.A. – collection and analysis of data, statistical analysis, writing text.

Zhavoronkova O.A. – collection and analysis of data, statistical analysis.

Bruslik S.V. – concept and design of the study, writing text, editing, approval of the final version of the section “Ultrasonic ablation”.

Sviridova T.I. – collection and analysis of data, statistical analysis, writing text, editing.

Список литературы

К разделу “Криодеструкция”

1. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. М.: Медпрактика-М, 2003. 386 с.
2. Альперович Б.И., Мерзликин Н.В., Комкова Т.Б. Криохирургические операции при заболеваниях печени и поджелудочной железы. Под ред. Альперовича Б.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 240 с.
3. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. “World Scientific”. 2012. 903 p.
4. Ханевич М.Д., Манихас Г.М. Криохирургия рака поджелудочной железы. СПб.: “Аграф+”, 2011. 228 с.
5. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag; 2001. 325 p.
6. Ревшвили А.Ш., Чжао А.В., Ионкин Д.А. Криохирургия. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 376 с.
7. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67.

К разделу “Радиочастотная абляция”

8. Teng L.S., Jin K.T., Han N., Cao J. Radiofrequency ablation, heat shock protein 70 and potential anti-tumor immunity in hepatic and pancreatic cancers: a minireview. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010; 9 (4): 361–365. PMID: 20688598.
9. Dromi S.A., Walsh M.P., Herby S., Traugher B., Xie J., Sharma K.V., Sekhar K.P., Luk A., Liewehr D.J., Dreher M.R., Fry T.J., Wood B.J. Radiofrequency ablation induces antigen presenting cell infiltration and amplification of weak tumour induced immunity. *Radiology.* 2009; 251 (1): 58–66. <http://doi.org/10.1148/radiol.2511072175>. Epub 2009 Feb 27.
10. Goldberg S.N., Mallery S., Gazelle G.S., Brugge W.R. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 50 (3): 392–401. PMID: 10462663. <http://doi.org/10.1053/ge.1999.v50.98847>.
11. Date R.S., Biggins J., Paterson I., Denton J., McMahon R.F., Siriwardena A.K. Development and validation of an experimental model for the assessment of radiofrequency ablation of pancreatic parenchyma. *Pancreas.* 2005; 30 (3): 266–271. PMID: 15782106.
12. Черноусов А.Ф., Егоров А.В., Мусаев Г.Х., Парнова В.А., Васильев И.А., Казмин Л.Д., Цой Л., Юриченко Ю.Ю. Чрескожная микроволновая абляция инсулинпродуцирующей опухоли поджелудочной железы. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015; 12: 107–110. <http://doi.org/10.17116/hirurgia201512107-110>.
13. Cantore M., Girelli R., Mambrini A., Frigerio I., Boz G., Salvia R., Giardino A., Orlandi M., Auriemma A., Bassi C. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (8): 1083–1088. PMID: 22648697. <http://doi.org/10.1002/BJS.8789>.
14. Huang Z.M., Pan C.C., Wu P.H., Zhao M., Li W., Huang Z.L., Yi R.Y. Efficacy of minimally invasive therapies on unresectable pancreatic cancer. *Chin. J. Cancer.* 2013; 32 (6): 334–341. PMID: 22958741. <http://doi.org/10.5732/cjc.012.10093>.
15. Girelli R., Frigerio I., Giardino A., Regi P., Gobbo S., Malleo G., Salvia R., Bassi C. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III

ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.* 2013; 398 (1): 63–69. PMID: 23053459.
<http://doi.org/10.1007/s00423-012-1011-z>.

К разделу “Необратимая электропорация”

16. Martin R.C. 2nd, Kwon D., Chalikhonda S., Sellers M., Kotz E., Scoggins C., McMasters K.M., Watkins K. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann. Surg.* 2015; 262 (3): 486–494; discussion 492–494.
<http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001441>.
17. Martin R.C. 2nd, McFarland K., Ellis S., Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 215 (3): 361–9. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021>.
18. Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Пикунов Д.Ю., Забозлаев Ф.Г., Нечунаев А.А., Кочиева М.П., Алексанян Г.Б. Необратимая электропорация метастазов колоректального рака в печень с использованием системы “NANOKNIFE”. Клиническая практика. 2013; 13 (1): 37–42.
19. Панченков Д.Н., Иванов Ю.В., Соловьев Н.А., Астахов Д.А., Нечунаев А.А. Необратимая электропорация с использованием системы “NanoKnife” в лечении рака поджелудочной железы (клиническое наблюдение). *Анналы хирургической гепатологии.* 2014; 19 (1): 50–54.

К разделу “Ультразвуковая абляция”

20. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J., Miller A.G. A new method for the generation and use of focus end ultrasound in experimental biology. *J. Gen. Physiol.* 1942; (2): 179–193.
21. Fray W.J., Barnard J.W., Fray F.J., Krumin R.F., Brennan J.F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science.* 1955; 122 (3168): 517–518.
22. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Zou J.Z., Bai J., Zhu H., Li K.Q., Xie F.L., Jin C.B., Su H.B., Gao G.W. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30 (2): 245–260.
23. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Животов В.А., Бруслик С.В. Ультразвуковая абляция опухолей – состояние и перспективы. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2008; 3 (2): 77–82.
24. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Левчук А.Л., Свиридова Т.И., Слабожанкина Е.А., Бруслик Д.С. Инновационные методы в лечении опухолевых образований: возможности HIFU-технологии. Автоматизация процессов, цифровые и информационные технологии в управлении и клинической практике лечебного учреждения: научные труды. Под ред. О.Э. Карпова. М.: Деловой экспресс, 2016: 321–337.
25. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Левчук А.Л., Саржевский В.О., Судилова В.В. Ультразвуковая абляция (HIFU) в лечении нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2015; 20 (3): 17–23.
26. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Бруслик Д.С. Неинвазивная дистанционная фокусированная ультразвуковая абляция вторичных опухолей печени. *Хирургия в гастроэнтерологии.* 2015; 11 (1): 37–41.
27. Карпов О.Э., Ветшев П.С., Бруслик С.В., Свиридова Т.И., Левчук А.Л., Саржевский В.О., Бруслик Д.С. Ультразвуковая абляция метастазов в печень и нерезектабельных опухолей поджелудочной железы. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018; 23 (2): 50–59.

References

1. Cryodestruction

1. Kubyshev V.A., Vishnevskiy V.A. *Rak podzheludochnoy zhelezy* [Pancreatic cancer]. Moscow: Medpraktika-M; 2003. 386 p. (In Russian)
2. Al'perovich B.I., Merzlikin N.V., Komkova T.B. *Kriokhirurgicheskie operatsii pri zabolevaniyakh pecheni i podzheludochnoy zhelezy* [Cryosurgical procedures for liver and pancreatic diseases]. Al'perovich B.I., red. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 240 p. (In Russian)
3. Xu K.C., Korpan N.N., Niu L.Z. Modern cryosurgery for cancer. “World Scientific”. 2012. 903 p.
4. Khanevich M.D., Manikhas G.M. *Kriokhirurgiya raka podzheludochnoy zhelezy* [Cryosurgery for pancreatic cancer]. S-Peterburg: Agraf+; 2011. 228 p. (In Russian)
5. Korpan N.N. Basics of cryosurgery. Wien, New York: Shringer-Verlag; 2001. 325 p.
6. Revishvili A.Sh., Chzhao A.V., Ionkin D.A. *Kriokhirurgiya* [Cryosurgery]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 376 p. (In Russian)
7. Korpan N.N. Cryosurgery: ultrastructural changes in pancreas tissue after low temperature exposure. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2007; 6 (2): 59–67.

2. Radiofrequency ablation

8. Teng L.S., Jin K.T., Han N., Cao J. Radiofrequency ablation, heat shock protein 70 and potential anti-tumor immunity in hepatic and pancreatic cancers: a minireview. *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2010; 9 (4): 361–365. PMID: 20688598.
9. Dromi S.A., Walsh M.P., Herby S., Traugher B., Xie J., Sharma K.V., Sekhar K.P., Luk A., Liewehr D.J., Dreher M.R., Fry T.J., Wood B.J. Radiofrequency ablation induces antigen presenting cell infiltration and amplification of weak tumour induced immunity. *Radiology.* 2009; 251 (1): 58–66.
<http://doi.org/10.1148/radiol.2511072175>. Epub 2009 Feb 27.
10. Goldberg S.N., Mallery S., Gazelle G.S., Brugge W.R. EUS-guided radiofrequency ablation in the pancreas: results in a porcine model. *Gastrointest. Endosc.* 1999; 50 (3): 392–401. PMID: 10462663. <http://doi.org/10.1053/ge.1999.v50.98847>.
11. Date R.S., Biggins J., Paterson I., Denton J., McMahon R.F., Siriwardena A.K. Development and validation of an experimental model for the assessment of radiofrequency ablation of pancreatic parenchyma. *Pancreas.* 2005; 30 (3): 266–271. PMID: 15782106.
12. Chernousov A.F., Egorov A.V., Musayev G.Kh., Parnova V.A., Vasiliev I.A., Kazmin L.D., Tsoy L., Yurichenko Y.Y. Ultrasound-assisted percutaneous ablation of insulin-producing pancreatic tumor. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova.* 2015; 12: 107–110.
<http://doi.org/10.17116/hirurgia201512107-110>. (In Russian)
13. Cantore M., Girelli R., Mambriani A., Frigerio I., Boz G., Salvia R., Giardino A., Orlandi M., Auriemma A., Bassi C. Combined modality treatment for patients with locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *Br. J. Surg.* 2012; 99 (8): 1083–1088. PMID: 22648697. <http://doi.org/10.1002/BJS.8789>.
14. Huang Z.M., Pan C.C., Wu P.H., Zhao M., Li W., Huang Z.L., Yi R.Y. Efficacy of minimally invasive therapies on unresectable pancreatic cancer. *Chin. J. Cancer.* 2013; 32 (6): 334–341. PMID: 22958741. <http://doi.org/10.5732/cjc.012.10093>.
15. Girelli R., Frigerio I., Giardino A., Regi P., Gobbo S., Malleo G., Salvia R., Bassi C. Results of 100 pancreatic radiofrequency ablations in the context of a multimodal strategy for stage III ductal adenocarcinoma. *Langenbecks Arch. Surg.* 2013; 398 (1):

63–69. PMID: 23053459.

<http://doi.org/10.1007/s00423-012-1011-z>.

3. Irreversible electroporation

16. Martin R.C. 2nd, Kwon D., Chalikhonda S., Sellers M., Kotz E., Scoggins C., McMasters K.M., Watkins K. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann. Surg.* 2015; 262 (3): 486–494; discussion 492–494. <http://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001441>.
17. Martin R.C. 2nd, McFarland K., Ellis S., Velanovich V. Irreversible electroporation therapy in the management of locally advanced pancreatic adenocarcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* 2012; 215 (3): 361–9. <http://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.021>.
18. Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Pikunov D.Yu., Zabolzaev F.G., Nechunayev A.A., Kochieva M.P., Aleksanyan G.B. Irreversible electroporation of colorectal liver metastases using “NANO-KNIFE” system. *Klinicheskaja praktika.* 2013; 13 (1): 37–42. (In Russian)
19. Panchenkov D.N., Ivanov Yu.V., Soloviev N.A., Astakhov D.A., Nechunayev A.A. Irreversible electroporation using “NanoKnife” system in management of pancreatic cancer (case report). *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2014; 19 (1): 50–54. (In Russian)

4. Ultrasound ablation

20. Lynn J.G., Zwemer R.L., Chick A.J., Miller A.G. A new method for the generation and use of focus end ultrasound in experimental biology. *J. Gen. Physiol.* 1942; (2): 179–193.
21. Fray W.J., Barnard J.W., Fray F.J., Krumins R.F., Brennan J.F. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system. *Science.* 1955; 122 (3168): 517–518.
22. Wu F., Wang Z.B., Chen W.Z., Zou J.Z., Bai J., Zhu H., Li K.Q., Xie F.L., Jin C.B., Su H.B., Gao G.W. Extracorporeal

focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience. *Ultrasound Med. Biol.* 2004; 30 (2): 245–260.

23. Karpov O.E., Vetshev P.S., Zhivotov V.A., Bruslik S.V. Ultrasonic ablation of tumors – state and prospects. *Vestnik Nacional'nogo mediko-khirurgicheskogo centra im. N.I. Pirogova.* 2008; 3 (2): 77–82. (In Russian)
24. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Levchuk A.L., Sviridova T.I., Slabozhankina E.A., Bruslik D.S. *Innovacionnye metody v lechenii opuholevykh obrazovaniy: vozmozhnosti HIFU-tehnologii. Avtomatizaciya processov, cifrovye i informacionnye tekhnologii v upravlenii i klinicheskoy praktike lechebnogo uchrezhdeniya: nauchnye trudy* [Innovative methods in the treatment of tumors: the possibilities of HIFU-technology. Automation of processes, digital and information technologies in management and clinical practice of medical institution: scientific works]. Under the editorship of O.E. Karpov. Moscow: Delovoj ehkspres; 2016. P. 321–337. (In Russian)
25. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Levchuk A.L., Sarzhevskij V.O., Sudilovskaya V.V. Ultrasonic ablation (HIFU) in the treatment of non-resectable pancreatic tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2015; 20 (3): 17–23. DOI: 10.16931/1995-5464. (In Russian)
26. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Bruslik D.S. Non-invasive distant focused ultrasound ablation of secondary liver tumors. *Khirurgiya v gastroenterologii.* 2015; 11 (1): 37–41. (In Russian)
27. Karpov O.E., Vetshev P.S., Bruslik S.V., Sviridova T.I., Levchuk A.L., Sarzhevskij V.O., Bruslik D.S. Ultrasonic ablation of liver metastases and non-resectable pancreatic tumors. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery.* 2018; 23 (2): 50–59. DOI: 10.16931/1995-5464.2018250-58. (In Russian)

Сведения об авторах [Authors info]

Ветшев Петр Сергеевич – доктор мед. наук, профессор, советник по клинической и научной работе ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Заслуженный врач РФ, председатель координационного совета “Миниинвазивные технологии под контролем УЗИ и РТВ” Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ.

<https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>. E-mail: p.vetshev@mail.ru

Чжао Алексей Владимирович – доктор мед. наук, профессор, заместитель директора по научной и клинической работе ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: alexeyzhao@gmail.com

Ионкин Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургии печени и поджелудочной железы “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: ionkin@ixv.ru

Степанова Юлия Александровна – доктор мед. наук, ученый секретарь ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Жаворонкова Ольга Ивановна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгенологии и магнитно-резонансных исследований с кабинетом ультразвуковой диагностики ФГБУ “НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>. E-mail: zhavoronkova@iyandex.ru

Кулезнева Юлия Валерьевна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевых методов диагностики и лечения МКНЦ им. А.С. Логинова. <https://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Мелехина Ольга Вячеславовна – канд. мед. наук, врач-хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения МКНЦ им. А.С. Логинова. <https://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: melekhina530@gmail.com

Панченков Дмитрий Николаевич – доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Астахов Дмитрий Анатольевич – канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории минимально инвазивной хирургии НИМСИ МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Врач-онколог, отделение онкологии ФНКЦ ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0002-8776-944X>. E-mail: astakhovd@mail.ru

Иванов Юрий Викторович – доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением хирургии №1 ФНКЦ ФМБА России. <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Бруслик Сергей Владимирович – канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением УЗ- и РХМ-диагностики и лечения ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0003-3865-3704>. E-mail: drbruslik@mail.ru

Свиридова Татьяна Ивановна – канд. мед. наук, врач ультразвуковой диагностики отделения УЗ- и РХМ-диагностики и лечения ФГБУ “НМХЦ им. Н.И. Пирогова” Минздрава России. <https://orcid.org/0000-0002-2984-9505>. E-mail: drsviridova@mail.ru

Для корреспонденции к разделам:*

1. “**Криодеструкция**”: Ионкин Дмитрий Анатольевич – 117997, Москва, ул. Б. Серпуховская, д. 27, Российская Федерация. Тел.: +7-916-654-84-83. E-mail: ionkin@ixv.ru

2. “**Радиочастотная абляция**”: Мелехина Ольга Вячеславовна – 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86, Российская Федерация. Тел.: 8-926-185-34-87. E-mail: melekhina530@gmail.com

3. “**Необратимая электропорация**”: Астахов Дмитрий Анатольевич – 115682, Москва, Ореховый бульвар, д. 28, каб. 734, Российская Федерация. Тел.: 8-926-014-13-65. E-mail: astakhovd@mail.ru

4. “**Ультразвуковая абляция**”: Свиридова Татьяна Ивановна – 105203, Москва, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Российская Федерация. Тел.: 8-499-464-30-43 (раб.), 8-915-4-436-29-22 (моб.). E-mail: drsviridova@mail.ru

Peter S. Vetshev – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Chief for Medical and Scientific Work of the Pirogov National Medical Surgical Center, Honored Doctor of Russian Federation, Chairman of the Coordination Council “Minimally Invasive Technologies under Ultrasound and X-ray Assistance” of the Association of Hepatopancreatobiliary Surgeons of the CIS Countries. <https://orcid.org/0000-0001-8489-2568>. E-mail: p.vetshev@mail.ru

Aleksey V. Chzhao – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Scientific and Clinical Work, Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-0204-8337>. E-mail: alexeyzhao@gmail.com

Dmitriy A. Ionkin – Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Liver and Pancreatic Surgery of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery. <https://orcid.org/0000-0002-4903-5293>. E-mail: ionkin@ixv.ru

Yulia A. Stepanova – Doct. of Sci. (Med.), Scientific Secretary of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Ministry of Health of Russia. <https://orcid.org/0000-0002-2348-4963>. E-mail: stepanovaua@mail.ru

Olga I. Zhavoronkova – Cand. of Sci. (Med.), Senior Research Fellow of the Department of Roentgenology and Magnetic Resonance Imaging with Ultrasound Diagnosis Room of the Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery.

<https://orcid.org/0000-0002-8598-8008>. E-mail: zhavoronkovaioi@iyandex.ru

Yulia V. Kulezneva – Doct. of Sci. (Med.), Head of the Department of Interventional Radiology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0001-5592-839X>. E-mail: kulezniova@yandex.ru

Olga V. Melekhina – Cand. of Sci. (Med.), Surgeon of the Department of Interventional Radiology, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. <https://orcid.org/0000-0002-3280-8667>. E-mail: melekhina530@gmail.com

Dmitry N. Panchenkov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>. E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

Dmitry A. Astakhov – Cand. of Sci. (Med.), Leading Research Fellow of the Laboratory of Minimally Invasive Surgery, Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Oncologist of the Department of Oncology, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency. <https://orcid.org/0000-0002-8776-944X>. E-mail: astakhovd@mail.ru

Yury V. Ivanov – Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery № 1, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies of Federal Medical and Biology Agency.

<https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>. E-mail: ivanovkb83@yandex.ru

Sergey V. Bruslik – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Ultrasonic and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Pirogov National Medical Surgical Center. <https://orcid.org/0000-0003-3865-3704>. E-mail: drbruslik@mail.ru

Tat'yana I. Sviridova – Cand. of Sci. (Med.), Specialist for Ultrasound Diagnosis of the Department of Ultrasonic and X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment, Pirogov National Medical Surgical Center. <https://orcid.org/0000-0002-2984-9505>. E-mail: drsviridova@mail.ru

For correspondence:*

1. “**Cryodestruction**”: Dmitry A. Ionkin – 27, B. Serpuhovskaya str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: +7-916-654-84-83. E-mail: ionkin@ixv.ru

2. “**Radiofrequency ablation**”: Olga V. Melekhina – 86, Highway Enthusiastov, Moscow, 111123, Russian Federation. Phone: +7-926-185-34-87. E-mail: melekhina530@gmail.com

3. “**Irreversible electroporation**”: Dmitry A. Astakhov – 28, Orekhovy Boulevard str., apt. 734, Moscow, 115682, Russian Federation. Phone: +7-926-014-13-65. E-mail: astakhovd@mail.ru

4. “**Ultrasound ablation**”: Tat'yana I. Sviridova – 70, Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, 105203, Russian Federation. Phone: +7-499-464-30-43, +7-915-4-436-29-22. E-mail: drsviridova@mail.ru

Статья поступила в редакцию журнала 25.05.2019.
Received 25 May 2019.

Принята к публикации 28.05.2019.
Accepted for publication 28 May 2019.