

## **ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ВЫСОКОИНТЕНСИВНОГО СФОКУСИРОВАННОГО УЛЬТРАЗВУКА (HIFU) ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*А.А. Зенкевич*

ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Тюмень, Россия

### **THE USE OF HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) IN ADVANCED PANCREATIC CANCER**

*A.A. Zenkevich*

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia

Сведения об авторе:

Зенкевич Алина Андреевна – врач-онколог (SPIN-код: 6548-4285; AuthorID: 1081214). Место работы и должность: ассистент кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: Россия, 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54. Электронная почта: alinabelova1012@yandex.ru

Прогноз при неоперабельном местно-распространённом раке поджелудочной железы (РПЖ) крайне неблагоприятный. Стандартные методы лечения в настоящее время ограничиваются химиотерапией, лучевой терапией или их комбинацией. Так как не все схемы лечения могут использоваться у пациентов с запущенной стадией, срочно необходимы новые стратегии лечения. На сегодняшний день в качестве неинвазивного подхода применяется абляция РПЖ с помощью энергии фокусированного ультразвука высокой интенсивности (HIFU). Благодаря быстрому повышению температуры до цитотоксического уровня в пределах фокального объема ультразвуковых лучей HIFU может избирательно аблировать целевое поражение поджелудочной железы без какого-либо повреждения окружающих или вышележащих тканей. Предварительные исследования показывают, что этот подход безопасен и может использоваться отдельно или в сочетании с химиотерапией. В этой статье представлен краткий обзор HIFU-терапии, обобщены характеристики непрерывного и импульсного сфокусированного ультразвука, а также описаны текущие клинические применения в лечении РПЖ.

*Ключевые слова:* высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU), рак поджелудочной железы

В последние годы заболеваемость раком поджелудочной железы (РПЖ) неуклонно растёт [1]. Общий прогноз для данного заболевания крайне неблагоприятный в силу того, что большинство случаев диагностируются на поздней стадии даже с учётом последних достижений в области медицины. Терапевтические эффекты химиотерапии и химиолучевой терапии недостаточны для лечения неоперабельного панкреатического рака. Более того, сильная боль, на фоне запущенного онкологического процесса, чрезвычайно трудно поддаётся лечению и может существенно повлиять на качество жизни пациентов [2, 3]. В последнее время роль ультразвука состоит не только в диагностической визуализации, но и в направленном лечении опухолевых новооб-

разований. Высокоинтенсивный фокусированный ультразвук (HIFU) – новый современный метод лечения неоперабельного РПЖ. HIFU-терапия с химиотерапией пропагандируется как новый метод контроля местного распространения опухоли путём абляции. Терапевтические эффекты HIFU могут привести к разрушению клеток и последующему некрозу тканей. Ожидается, что HIFU-терапия станет новым, передовым, неинвазивным методом лечения опухолей данной локализации.

*Цель исследования* – систематический обзор результатов про- и ретроспективных исследований, оценивающих эффективность и безопасность абляции высокоинтенсивным фокусированным ультразвуком (HIFU) при

лечении распространенного рака поджелудочной железы.

*Методы:* текстовая база данных медицинских публикаций PubMed, была использована для определения предположительно подходящих исследований, в которых были представлены данные о больных раком поджелудочной железы на поздних стадиях, получавших лечение HIFU, для оценки эффективности локальной абляции, облегчения боли и относительных осложнений терапии HIFU.

#### *Результаты*

Ультразвук – это форма колебательной волны. Его можно сфокусировать на расстоянии от источника, в то время как ультразвуковой луч безвредно распространяется через живые ткани. Если концентрированной энергии достаточно, возможно разрушение тканей исключительно в пределах фокального объема, тогда как клетки, лежащие рядом с очагом воздействия, остаются невредимыми. Целью HIFU-терапии является доставка ультразвуковой энергии в четко определённый целевой объём пораженной ткани и индукция полного коагуляционного некроза опухоли. Однократное (1-3 с) воздействие HIFU обычно приводит к образованию очень маленького поражения размером 10-20 мм по оси луча и 1-2 мм в поперечном направлении. Однако, размещая очаги рядом друг с другом, можно достичь конформных сливающихся объёмов абляции клинически значимого размера. Но, поскольку HIFU контролируется либо УЗИ, либо МРТ, он не подходит для лечения небольших размеров опухолей (менее 0,5 мм), если они не обнаруживаются четко на обоих изображениях.

Механизм гибели клеток преимущественно термический. Температура быстро повышается и удерживается на уровне выше 56 °С в течение 1 секунды или дольше и вызывает немедленный коагуляционный некроз. Степень термического повреждения клеток определяется как достигнутой температурой, так и продолжительностью времени, в течение которого она поддерживается: чем выше температура, тем короче время, необходимое для достижения одинакового эффекта. Эффекты термической абляции на целевой объём опухоли определяются по-

вышенными температурами из-за выделения тепловой энергии, скоростью отвода тепла и специфической термической чувствительностью ткани. По мере повышения температуры тканей время, необходимое для достижения необратимого повреждения клеток, уменьшается в геометрической прогрессии. При температуре от 50 до 55 °С гибель клеток в культуре клеток происходит мгновенно [4]. Денатурация белка, разрыв мембраны, сокращение клеток, пикноз и гиперхромазия происходят при температуре от 60 до 100 °С, что приводит к почти немедленному коагуляционному некрозу [5]. Структурные и функциональные изменения непосредственно наблюдаются и в кровеносных сосудах опухоли после термической абляции [6-9]. Эти изменения не так хорошо описаны, как термическое воздействие на ткани, но они также зависят от изменения температуры. При температуре от 40 до 42 °С существенных изменений в кровотоке опухоли после 30-60-минутного воздействия не происходит [10]. При температуре от 42 до 44 °С происходит необратимое снижение кровотока в опухоли с сосудистым застоем и тромбозом, что приводит к прогрессирующему повреждению тканей [11]. Когда температура превышает 60 °С, происходит немедленное разрушение микроциркуляторного русла опухоли, что приводит к лишению питания и доступа кислорода к поврежденной ткани [12]. Таким образом, разрушение тканей может усиливаться за счёт повреждения кровеносных сосудов опухоли, вызванного термической абляцией.

При высоких уровнях интенсивности ультразвука становятся важными не только тепловые эффекты, но и эффекты, возникающие в результате механических колебаний [13]. Наиболее важным нетепловым механизмом разрушения тканей в полях HIFU является акустическая кавитация, которая приводит к локальному разрушению ткани из-за вызванных кавитацией высоких давлений и температур [14]. Источниками кавитации являются небольшие газообразные ядра, существующие в субклеточных органеллах и жидкости в тканях, которые могут расширяться и сжиматься под действием акустического давления. Во время схлопывания пузырьков аку-

стическое давление, напряжение сдвига и, как следствие, высокая температура могут вызвать локальное разрушение целевой ткани [15].

До сих пор о HIFU в основном сообщалось как о паллиативном варианте лечения пациентов с местно-распространённым РПЖ. Первый успех HIFU-абляции был, достигнут в Чунцине, Китай, в 2000 году [16]. Проводилось проспективное клиническое исследование, где в течение периода наблюдения наблюдались как улучшение выживаемости, так и контроль болевого синдрома. Восемь пациентов с местно-распространённым РПЖ получали только однократное лечение непрерывной волновой HIFU в качестве паллиативного лечения. Опухоль имела диаметр от 4,5 до 8 см (в среднем 5,89 см) и преимущественно располагалась в теле и хвосте поджелудочной железы. Результаты показали, что лечение HIFU было безопасным и осуществимым, никаких осложнений не зарегистрировано. После HIFU у каждого пациента исчезла существовавшая ранее сильная боль предположительно злокачественного происхождения. Последующие исследования показали снижение или отсутствие кровоснабжения опухоли в обработанной области со значительным уменьшением удаленной опухоли. Из них 4 пациента умерли (медиана времени выживаемости 11,25 мес, диапазон 2–17 мес), а остальные 4 пациента были ещё живы со средним сроком наблюдения 11,5 мес (диапазон 9–16 мес). Авторы пришли к выводу, что HIFU может быть безопасным, эффективным и осуществимым методом лечения пациентов с распространенным РПЖ.

Самый крупный клинический опыт применения HIFU-терапии при распространенном РПЖ был описан Wang и соавт. [17]. Всего для анализа безопасности лечения HIFU были включены 224 пациента. Желудочно-кишечная дисфункция, такая как вздутие живота и анорексия с лёгкой тошнотой, наблюдалась в 10 случаях (4,5%) после лечения HIFU. В одном случае рака головки поджелудочной железы через 2 недели после лечения HIFU развилась механическая желтуха. У всех включенных в исследование пациентов тяжёлых осложнений не наблюдалось.

Эти результаты показали, что HIFU является безопасным и неинвазивным методом лечения. Однако в этом исследовании не было представлено данных о долгосрочном наблюдении и выживаемости.

Zhu, Baorang и соавт. исследовали 86 пациентов, которые прошли лечение с помощью HIFU-абляции [18]. Три пациента были исключены из наблюдения, у 83 оценивался лечебный эффект, а осложнения оценивались при 90 курсах лечения. До лечения HIFU у 76 человек наблюдались боли, связанные с запущенностью онкологического процесса. После лечения HIFU снижение интенсивности боли наблюдалось у 74, полное прекращение боли наблюдалось у трёх пациентов с сильной болью и 10 пациентов с умеренной болью. Суммарный показатель выживаемости составил 9,9 мес (2-58,7 мес), III и IV стадии – 14,2 мес (5,0-58,7 мес) и 9,4 мес (2-26,7 мес) соответственно. Авторы считают, что значимыми факторами влияния на эффективность лечения являются клиническая стадия, метод лечения, эффективность абляции и комбинированное лечение.

HIFU в сочетании с химиотерапией также использовались для лечения распространенного рака поджелудочной железы. Gao и соавт. сообщили о первоначальном использовании только HIFU или HIFU в сочетании с гемцитабином для лечения 39 пациентов с местно-распространённым РПЖ [19]. Из них 14 пациентов получали однократную монотерапию HIFU, а остальные 25 пациентов получали комбинированную терапию HIFU с гемцитабином. После лечения серьёзных осложнений не наблюдалось, а купирование болевого синдрома было достигнуто у 31 (79,5%) из 39 человек. После лечения лихорадка 1 или 2 степени выявлена у 70,3% больных. У 6 пациентов (16,2%) наблюдалась нейтропения 3/4 степени, а у 2 (5,4%) – тромбоцитопения 3 степени. Тошнота / рвота 3 степени и диарея наблюдались у 3 (8,1%) и 2 (5,4%) пациентов соответственно. Медиальная выживаемость и 1-летняя выживаемость были значительно выше у больных, получавших HIFU в сочетании с химиотерапией, по сравнению с пациентами, получавшими только HIFU. Авторы пришли к выводу, что одновременное лечение гемцитабином и HIFU является пе-

реносимым методом лечения с многообещающей эффективностью у пациентов с ранее не леченным местно-распространенным РПЖ.

По сравнению с непрерывным лечением HIFU, при импульсном HIFU обычно используется более низкий уровень энергии, и процедура проводится в несколько сеансов. О первом исследовании импульсного HIFU при распространенном РПЖ сообщили Wang и соавт. в 2002 году, где 15 пациентов получили многократную импульсную HIFU-терапию с целью паллиативного лечения [20]. Число сеансов HIFU колебалось от 2 до 12 (в среднем 8,1). Средний размер опухоли составил 5,6 см (диапазон 2,2-8 см). У 7 человек поражение локализовалось в головке поджелудочной железы, в том числе у 4, ранее перенесших операцию пузырно-кишечного шунтирования. У остальных 8 больных был рак тела и хвоста поджелудочной железы. После HIFU снижение интенсивности боли наблюдалось у всех 13 пациентов, у которых ранее был диагностирован хронический болевой синдром различной степени выраженности. Размер опухоли уменьшился у 3, тогда как у остальных 12 пациентов изменений не произошло.

Li P.Z. с коллегами сообщили о клинических результатах импульсного HIFU при лечении 25 пациентов с неоперабельным РПЖ [21]. Из них 19 пациентов получили один сеанс HIFU, а остальные 6 прошли два сеанса лечения. Продолжительность каждого сеанса лечения составляла менее 60 минут. После лечения HIFU у 3 человек случился ожог кожи первой степени, который впоследствии был купирован консервативно в амбулаторных условиях. Стабильность работоспособности и уменьшение боли наблюдались у 23 (92%) из 25 пациентов за период наблюдения. Общее среднее время выживаемости составило 10 месяцев, а годовая выживаемость составила 42% для всех больных.

Xiong и соавт. сообщили о крупнейшем ретроспективном исследовании использования импульсного HIFU-терапии при распространенном РПЖ [22]. После HIFU было проанализировано 89 пациентов с РПЖ, в том числе 4 на стадии II, 39 на стадии III и 46 на стадии IV заболевания. Опухоли располага-

лись в головке поджелудочной железы у 34 пациентов (38,2%), в теле и/или хвосте поджелудочной железы у 55 пациентов (61,8%). Для лечения всего объема опухоли каждому пациенту требовалось 4-10 сеансов HIFU. После лечения противоболевой эффект был достигнут у 54 (80,6%) из 67 пациентов, у которых диагностировалась боль до HIFU. Медиана выживаемости составила 26,0 мес у пациентов со стадией II, 11,2 мес на стадии III и 5,4 мес у лиц с IV стадией. Осложнения включали поверхностные ожоги кожи (3,4%), склероз подкожной жировой клетчатки (6,7%) и бессимптомную псевдокисту поджелудочной железы (1,1%). Авторы пришли к выводу, что, хотя это ретроспективное исследование имело значительные ограничения, предварительные результаты показали, что клиническое применение HIFU при РПЖ оказалось безопасным и многообещающим методом лечения.

Подобно непрерывному лечению HIFU, импульсный HIFU в сочетании с химиотерапией также использовался для лечения распространенного РПЖ. Lee и соавт. сообщили о первоначальном опыте использования импульсного HIFU для лечения 12 пациентов с неоперабельным раком поджелудочной железы, в том числе 9, получавших только HIFU, и 3, получавших импульсный HIFU в сочетании с гемцитабином [23]. Средний размер опухоли составлял 3,5 см (диапазон: 2,3–5,3 см), а количество сеансов HIFU варьировалось от 1 до 18 (в среднем 4,8 сеансов). После лечения HIFU ожог кожи наблюдался у 5 пациентов, в том числе у 1 ожог кожи 2-й степени и у 4 – 1-й степени. У 2 человек выявлен склероз подкожной жировой клетчатки, вызванный термической травмой, а у одного после лечения развился острый панкреатит с большой псевдокистой. Медиана выживаемости для тех, кто получал только лечение HIFU, составила 10,3 месяца. Однако общая выживаемость трёх пациентов, получавших HIFU в сочетании с гемцитабином, составила 26,0, 21,6 и 10,8 месяцев соответственно, что позволяет предположить, что одновременная импульсная HIFU и химиотерапия могут быть потенциально более эффективными при лечении неоперабельного РПЖ.

### Заключение

HIFU-абляция является многообещающим подходом для паллиативного лечения пациентов с местнораспространённым РПЖ. Уникальная особенность неинвазивности представляет собой существенное преимущество данной процедуры. В настоящее время предварительные исследования показывают, что этот подход технически безопасен и осуществим и может использоваться отдельно или в сочетании с системной химиотерапией. Он может эффективно облегчить хронический болевой синдром, связанный с онкологическим процессом, а также

обеспечить дополнительное преимущество в выживаемости с небольшим количеством серьёзных осложнений. Однако для оценки долгосрочной эффективности и определения будущей роли этого метода в лечении местнораспространённого РПЖ потребуются крупные проспективные многоцентровые рандомизированные клинические исследования. Как только станут доступны данные об онкологической эффективности этих исследований, HIFU-абляция станет привлекательным вариантом лечения пациентов с РПЖ.

### Литература / References:

1. Арапова О.С., Федоров Н.М., Подгальная Е.Б., Франк Е.М., Мойсиев А.А., Хабибова А.Р. Динамика заболеваемости и смертности от рака поджелудочной железы в Тюменской области в сравнении с Российской Федерацией за период 2008-2018 гг. *Научный форум. Сибирь*. 2020; 6 (1): 29-32. [Arapova O.S., Fedorov N.M., Podgálnaya E.B., Frank E.M., Moisev A.A., Khabibova A.R. Dynamics of morbidity and mortality from pancreatic cancer in the Tyumen region in comparison with the Russian Federation for the period 2008-2018. *Scientific Forum. Siberia*. 2020; 6 (1): 29-32.] (In Russ)
2. Зенкевич А.А., Вельчева А.И., Гарагашева Е.П. Современные способы лечения болевого синдрома при раке поджелудочной железы. *Академический журнал Западной Сибири*. 2023; 19 (1): 25-31. [Zenkevich A.A., Velcheva A.I., Garagasheva E.P. Modern methods of treating pain syndrome in pancreatic cancer. *Academic Journal of West Siberia*. 2023; 19 (1): 25-31.] (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.23-19-01(98)-25-31
3. Зотов П.Б., Любов Е.Б., Скрябин Е.Г., Гарагашева Е.П. Качество жизни в клинической практике. *Девиянтология*. 2022; 6 (2): 48-56. [Zotov P.B., Lyubov E.B., Skryabin E.G., Garagasheva E.P. Quality of life in clinical practice. *Deviant Behavior (Russia)*. 2022; 6 (2): 48-56.] (In Russ) DOI: 10.32878/devi.22-6-02(11)-46-56
4. Nikfarjam M., Muralidharan V., Christophi C. Mechanisms of focal heat destruction of liver tumors. *J Surg Res*. 2005; 127: 208–223.
5. Wheatley D.N., Kerr C., Gregory D.W. Heat-induced damage to HeLa-S3 cells: correlation of viability, permeability, osmosensitivity, phase-contrast light-, scanning electron- and transmission electron-microscopical findings. *Int J Hyperthermia*. 1989; 5: 145–162.
6. Wu F., Chen W.Z., Bai J., Zou J.Z., Wang Z.L., Zhu H., Wang Z.B. Tumor vessel destruction resulting from high-intensity focused ultrasound in patients with solid malignancies. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28: 535–542.
7. Delon-Martin C., Vogt C., Chignier E., Guers C., Chapelon J.Y., Cathignol D. Venous thrombosis generation by means of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 1995; 21: 113–119.
8. Rivens I.H., Rowland I.J., Denbow M., Fisk N.M., ter Haar G.R., Leach M.O. Vascular occlusion using focused ultrasound surgery for use in fetal medicine. *Eur J Ultrasound*. 1999; 9: 89–97.
9. Hynynen K., Chung A.H., Colucci V., Jolesz F.A. Potential adverse effects of high-intensity focused ultrasound exposure on blood vessels in vivo. *Ultrasound Med Biol*. 1996; 22: 193–201.
10. Horsman M.R. Tissue physiology and the response to heat. *Int J Hyperthermia*. 2006; 22: 197–203.
11. Emami B., Song C.W. Physiological mechanisms in hyperthermia: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1984; 10: 289–295.
12. Tranberg K.G. Percutaneous ablation of liver tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004; 18: 125–145.
13. Clement G.T. Perspectives in clinical uses of high-intensity focused ultrasound. *Ultrasonics*. 2004; 42: 1087–1093.
14. Kennedy J.E. High-intensity focused ultrasound in the treatment of solid tumours. *Nat Rev Cancer*. 2005; 5: 321–327.
15. Coussios C.C., Farny C.H., Haar G.T., Roy R.A. Role of acoustic cavitation in the delivery and monitoring of cancer treatment by high-intensity focused ultrasound (HIFU). *Int J Hyperthermia*. 2007; 23: 105–120.
16. Wu F., Wang Z.B., Zhu H., Chen W.Z., Zou J.Z., Bai J., Li K.Q., Jin C.B., Xie F.L., Su H.B. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience. *Radiology*. 2005; 236: 1034–1040.
17. Wang K., Zhu H., Meng Z., Chen Z., Lin J., Shen Y., Gao H. Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer. *Oncology*. 2013; 36: 88–92.
18. Zhu Baorang, Li Jing, Diao Liyan, Ma Ke1, Fan Yanna, Yang Wuwei High-intensity focused ultrasound ablation for advanced pancreatic cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. 2019; 15 (4): 831-835.
19. Gao H.F., Wang K., Meng Z.Q., Chen Z., Lin J.H., Zhou Z.H., Wang P., Shi W.D., Sheng Y.H. High intensity focused ultrasound treatment for patients with local advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60: 1906–1910.
20. Wang X., Sun J. High-intensity focused ultrasound in patients with late-stage pancreatic carcinoma. *Chin Med J*. 2002; 115: 1332–1335.
21. Li P.Z., Zhu S.H., He W., Zhu L.Y., Liu S.P., Liu Y., Wang G.H., Ye F. High-intensity focused ultrasound

- treatment for patients with unresectable pancreatic cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012; 11: 655–660.
22. Xiong L.L., Hwang J.H., Huang X.B., Yao S.S., He C.J., Ge X.H., Ge H.Y., Wang X.F. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer. *JOP.* 2009; 10: 123–129.
23. Lee J.Y., Choi B.I., Ryu J.K., Kim Y.T., Hwang J.H., Kim S.H., Han J.K. Concurrent chemotherapy and pulsed high-intensity focused ultrasound therapy for the treatment of unresectable pancreatic cancer: initial experiences. *Korean J Radiol.* 2011; 12: 176–186.

## THE USE OF HIGH-INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) IN ADVANCED PANCREATIC CANCER

A.A. Zenkevich

Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia; alinabelova1012@yandex.ru

### Abstract:

The prognosis in inoperable locally advanced pancreatic cancer is extremely unfavorable. Standard therapies are currently limited to chemotherapy, radiation therapy or a combination of both. Since not all treatment regimens can be used in advanced stage patients, new treatment strategies are urgently needed. To date, pancreatic cancer ablation using high intensity focused ultrasound (HIFU) energy is being utilized as a non-invasive approach. By rapidly raising the temperature to cytotoxic levels within the focal volume of the ultrasound beams, HIFU can selectively ablate the target pancreatic lesion without any damage to surrounding or overlying tissue. Preliminary studies show that this approach is safe and can be used alone or in combination with chemotherapy. This article provides a brief overview of HIFU therapy, describes current clinical applications, summarizes the characteristics of continuous and pulsed focused ultrasound, and discusses future applications and challenges in the treatment of pancreatic cancer.

*Keywords:* high-intensity focused ultrasound (HIFU), pancreatic cancer

Финансирование: Данное исследование не имело финансовой поддержки.

Financing: The study was performed without external funding.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Статья поступила / Article received: 10.02.2024. Принята к публикации / Accepted for publication: 25.02.2024.

Для цитирования: Zenkevich A.A. Использование высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) при распространённом раке поджелудочной железы. *Академический журнал Западной Сибири.* 2024; 20 (1): 28-33. DOI: 10.32878/sibir.24-20-01(102)-28-33

For citation: Zenkevich A.A. The use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) in advanced pancreatic cancer. *Academic Journal of West Siberia.* 2024; 20 (1): 28-33. (In Russ) DOI: 10.32878/sibir.24-20-01(102)-28-33