

Л.И. Москвичева, А.Л. Корниецкая, Л.В. Болотина

Оценка безопасности и эффективности комбинации монокимиотерапии гемцитабином и высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой терапии у больных аденогенным раком поджелудочной железы

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

Цель — улучшение результатов лечения больных раком поджелудочной железы, не подлежащих радикальному оперативному вмешательству.

Материал и методы. В данной статье приведены результаты исследования безопасности и эффективности проведения комбинированного лечения, включающего монокимиотерапию гемцитабином и высокоинтенсивную фокусированную ультразвуковую терапию (HIFU-терапию) у 35 больных II–IV стадиями аденогенного рака поджелудочной железы (РПЖ) с функциональным статусом ECOG 0-2, проведенного в 2017–2020 г. на базе МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. МХТ гемцитабином проводили в дозировке 750–1000 мг/м² внутривенно в 1-, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед, HIFU-терапию выполняли на аппарате с интенсивностью УЗ потока 2 кВт/см² в течение 30–45 мин, в объеме 3–8 сеансов за один курс, с акустической мощностью 300–600 Вт.

Результаты. После 6 курсов комбинированного лечения частичный ответ первичной опухоли по критериям RECIST был достигнут у 22,9% пациентов, частота контроля над заболеванием составила 68,6%. Снижение уровня выраженности болевого синдрома по сравнению с исходным отмечено у 58,3% больных (6,29±0,38 против 4,88±0,39 по ВАШ; $p=0,001$), частота контроля болевого синдрома составила 95,8%. Медиана общей продолжительности жизни пациентов достигла 16 мес, медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 9 мес, 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость — 71,4, 17,1, 5,7% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования — 25,7%. Нежелательные явления 3–4 степени выявлены у 25,7% больных, локальные осложнения HIFU-терапии — у 34,3% пациентов.

Заключение. Комбинация монокимиотерапии гемцитабином и HIFU-терапии удовлетворительно переносится больными РПЖ

с функциональным статусом ECOG 0-2, характеризуется относительно низкой токсичностью и контролируемыми, не требующими прерывания лечения локальными осложнениями. Проведение комбинированного лечения у больных II–IV стадиями РПЖ способствует статистически значимому снижению уровня абдоминального болевого синдрома к 6 месяцу лечения, а также демонстрирует обнадеживающие отдаленные результаты.

Ключевые слова: высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия, HIFU-терапия, аденогенный рак поджелудочной железы, продолжительность жизни, болевой синдром, гемцитабин

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) в настоящее время остается одной из нозологических форм опухолей с крайне неблагоприятным прогнозом. На этапе первичной диагностики локализованные формы РПЖ выявляют лишь у 15–25% пациентов, выполнение радикального оперативного вмешательства которым позволяет достичь 5-летней общей выживаемости (ОВ) в 29,3% случаев. При наличии местно-распространенного или генерализованного процесса показатель данный показатель составляет только 10 и 2,6% соответственно [1, 2].

При лечении пациентов с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы, а также неоперабельных больных основная роль отводится химиотерапии [3]. Проведение лекарственного лечения в моно-режиме у ослабленных больных с III–IV стадиями РПЖ позволяет достичь медианы общей продолжительности жизни лишь в 4,4–8,8 мес, при этом наибольшие показатели общей выживаемости демонстрирует применение гемцитабина [4, 5]. Среди поликомпонентных схем наиболее эффективной в настоящее время является FOLFIRINOX с медианой продолжительности жизни 13,9 мес у больных с поздними стадиями болезни [4]. Однако данный режим обладает выраженной токсичностью и

может быть рекомендован только для лечения пациентов с общим соматическим статусом ECOG 0-1 [6].

В качестве одного из методов, способствующих повышению эффективности системной лекарственной терапии, сегодня рассматривается высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая терапия (High Intensity Focused Ultrasound, HIFU-терапия) — неинвазивный метод локального воздействия, основные биологические эффекты которого представлены термическим и кавитационным повреждением клеток опухоли, деструкцией мелких кровеносных сосудов опухоли, локальной и системной иммунной реакцией на продукты клеточного распада [7]. По данным ряда авторов, проведение HIFU-терапии в комбинации с химиотерапией у больных РПЖ позволяет достичь локального контроля опухоли в 76,3–82,0% случаев, контроля болевого синдрома у 78,6–100% пациентов, медианы продолжительности жизни больных III стадией РПЖ — до 12,4 мес, IV стадией — до 6 мес [8–12]. При этом, среди основных местных нежелательных явлений проведения абляции описывают ожоги кожи 2–3 степени (4,7%), острый панкреатит (2,3%), образование панкреатического свища (4,1%), желудочно-кишечное кровотечение (2,0%), локальный склероз подкожной жировой клетчатки (6,7%), обструктивная желтуха (5,2%), развитие бессимптомных псевдокист поджелудочной железы (1,1%) [8–12].

Данные об эффективности и безопасности применения аппарата HIFU-2001 (Shenzhen Huikang Medical Apparatus Co., LTD, China, 2015) с интенсивностью ультразвукового потока 2000 Вт/см² для лечения больных РПЖ в настоящее время в мировой литературе весьма ограничены и представлены единичным зарубежным клиническим наблюдением [13].

Цель настоящего исследования — улучшение результатов лечения больных раком поджелудочной железы, не подлежащих радикальному оперативному вмешательству, путём добавления к монокимиотерапии гемцитабином HIFU-терапии на аппарате HIFU-2001.

Материалы и методы

Настоящее исследование проведено в период с 2017 по 2020 г. на базе Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и представляет собой проспективное одноцентровое нерандомизированное клиническое исследование безопасности и эффективности проведения комбинированного лечения с включением МХТ гемцитабином и HIFU-терапии у 35 больных РПЖ II–IV стадии с функциональным статусом ECOG 0-2 балла, одобренное Независимым советом по этике при МНИОИ им. П.А. Герцена

(Протокол № 633 от 05.02.2021 г.). Все пациенты дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследуемую группу вошли 29 (82,9%) женщин и 6 (17,1%) мужчин, средний возраст пациентов составил 71,2±1,2 лет. Критериями включения являлись: наличие морфологически подтвержденного аденогенного РПЖ; инструментальные признаки нерезектабельности опухоли, генерализованный процесс, либо принадлежность пациентов к категории функционально неоперабельных; функциональный статус пациентов ECOG ≤2; наличие четкой визуализации опухоли при УЗ-разметке на аппарате HIFU-2001; способность пациента находиться неподвижном положении в прои-позиции в процессе процедуры HIFU; отсутствие предшествующей ЛТ, ХТ и(или) других методов локального воздействия на опухоль поджелудочной железы; компенсированная сопутствующая соматическая патология; согласие пациента на участие в исследовании.

Функциональный статус, соответствующий ECOG 0, был отмечен у 4 (11,4%) пациентов, ECOG 1 — у 12 (34,3%), ECOG 2 — у 19 (54,3%) больных. У 28 (80%) пациентов опухоль располагалась в головке поджелудочной железы, у 6 (17,1%) — в теле, у 1 (2,9%) — в хвосте органа. Распространенность опухоли, соответствующая ПА стадии, была выявлена у 5 (14,3%) пациентов, ПВ стадии — у 9 (25,7%), III стадии — у 10 (28,6%), IV стадии — у 11 (31,4%) больных. Максимальный размер опухолевого образования по данным КТ или МРТ с внутривенным контрастированием находился в диапазоне от 20 до 68 мм (средний — 43,6±1,8 мм).

У 33 (94,3%) больных имела место клинично-инструментально или лабораторно подтвержденная сопутствующая патология, в 30 (85,7%) случаях — комбинированная. Двадцать четыре (68,6%) пациента на момент начала лечения отмечали наличие абдоминального болевого синдрома в диапазоне от 3 до 9 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), среднее значение — 6,29±0,38.

Данным больным не было показано проведение хирургического этапа в связи с выраженной местной или системной распространенностью опухолевого процесса (III–IV стадии) либо наличием признаков функциональной неоперабельности (больные II стадией РПЖ). При этом на момент установления диагноза проведение комбинированных режимов химиотерапии не было рекомендовано по причине наличия выраженной сопутствующей соматической патологии (у пациентов с ECOG 0-1) либо ослабленного функционального статуса (больные с ECOG 2).

Всем пациентам на первом этапе лечения проводили МХТ гемцитабином в дозировке 750–1000 мг/м² внутривенно в 1-, 8-й, 15-й дни каждые 4 нед в комбинации с HIFU-терапией. Медиана курсов МХТ I линии составила 8 (диапазон 3–12). Локальную терапию проводили на аппарате HIFU-2001 с интенсивностью ультразвукового потока 2 кВт/см², в амбулаторном либо стационарном режиме, в объеме 3–8 сеансов за один курс со следующими параметрами: акустическая мощность воздействия — 300–600 Вт (в зависимости от уровня болевого порога пациента), количество импульсов в точку — 100–200, длительность импульса — 200 мс, длительность паузы 50 мс, расстояние между точками по осям x/y/z=3/3/7 мм. В случае прогрессирования болезни на фоне данного лечения пациенты исключались из исследования, продолжалось наблюдение для оценки показателей ОВ. В данной ситуации у 20 (57,1%) схему лекарственной терапии меняли на МХТ иринотеканом (150–200 мг/м² в 1-й день 14-дневного цикла или 250–350 мг/м² в 1-й день 21-дневного цикла) либо капецитабином (2000 мг/м²/сут. внутрь в 1–14 дни каждые 3 нед). Проведение HIFU воздействия продолжали в прежнем объеме. Данная терапия реализовалась до момента прогрессирования заболевания, развития выраженных токсических

осложнений либо значительного ухудшения функционального статуса больных.

При наличии стойкой стабилизации либо частичного ответа опухоли на момент завершения 12 курсов комбинированного лечения, пациентам рекомендовали завершение лекарственной терапии до момента прогрессирования заболевания и продолжение HIFU-терапии в течение 1 года в режиме 1 курса (5 сеансов) в месяц, ежемесячно. При отсутствии признаков прогрессирования заболевания по истечении года монотерапии HIFU, процедуры продолжали в режиме 1 курса (5 сеансов) каждые 3 мес.

В качестве основных методов исследования в настоящей работе были использованы: оценка ответа опухолевого процесса и первичного опухолевого очага на лечение согласно критериям RECIST 1.1 (КТ/МРТ) через 3, 6, 9 курсов лечения; оценка степени выраженности болевого синдрома по ВАШ до начала терапии и по окончании 6 курсов лечения; оценка характера и частоты развития осложнений HIFU-терапии и лекарственной токсичности гемцитабина; оценка общей продолжительности жизни, продолжительности жизни без прогрессирования, общей 1-, 2-, 3-летней выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Статистический анализ полученных результатов выполняли с использованием программ Microsoft Excel 2007, GraphPad Prism 8.0.1 и IBM SPSS Statistics 23. Различия считались статистически значимыми при значении уровня достоверности $p < 0,05$.

Результаты

Частота объективного ответа (ЧОО) первичного опухолевого очага, подвергшегося HIFU-терапии, через 3, 6 и 9 курсов комбинированного лечения составила 11,4%, 22,9 и 22,9% соответственно. Локальное прогрессирование в данные сроки отмечено у 2,9, 8,6 и 14,3% пациентов. Частота контроля первичного опухолевого очага после 6 курсов терапии составила 91,4%. Общий ответ опухолевого процесса на терапию на момент первых трех контрольных обследований больных представлен в таблице.

Распределение пациентов в зависимости от общего ответа опухолевого процесса на комбинированную терапию

Характер ответа \ Период оценки	3 курса, n (%)	6 курсов, n (%)	9 курсов, n (%)
Частичный ответ	4 (11,4%)	5 (14,3%)	3 (8,6%)
Стабилизация	29 (82,9%)	19 (54,3%)	12 (34,3%)
Прогрессирование	2 (5,7%)	11 (31,4%)	20 (57,1%)

ЧОО опухолевого процесса в данных временных контрольных точках составила 11,4, 14,3, 8,6% соответственно, частота контроля над заболеванием — 94,3, 68,6, 42,9%.

Снижение уровня выраженности болевого синдрома через 6 курсов лечения по сравнению с исходными данными отмечено у 14 (58,3%) больных, сохранение выраженности боли на прежнем уровне — у 9 (37,5%) пациентов, усиление болевого синдрома — у 1 (4,2%) больно-

го. Частота контроля болевого синдрома составила 95,8%. При этом выявлено статистически достоверное снижение среднего уровня болевого синдрома по ВАШ ($6,29 \pm 0,38$ против $4,88 \pm 0,39$, $p = 0,001$).

Медианы общей выживаемости пациентов и времени до прогрессирования составили 16,0 мес и 9,0 мес, 1-, 2- и 3-летняя общая выживаемость — 71,4, 17,1, 5,7% соответственно, 1-летняя выживаемость без прогрессирования — 25,7%.

У 9 (25,7%) больных были выявлены нежелательные явления 3–4 степени, такие как: нейтропения (14,3%), анемия (5,7%), тромбоцитопения (8,6%), повышение трансаминаз (5,7%), диарея (2,9%).

В рамках комбинированной терапии пациентам провели 1422 сеанса HIFU. Среднее число курсов HIFU-терапии на одного пациента за весь период лечения составило $8,9 \pm 1,0$, среднее количество сеансов за один курс — $5,1 \pm 0,3$, средняя мощность воздействия — $511,7 \pm 12,2$ Вт. Общая длительность процедуры находилась в диапазоне 30–45 мин, медиана — 35 мин. В 3 (0,2%) случаях было отмечено развитие выраженной тошноты, потребовавшей прерывания процедуры. Осложнения HIFU-терапии были выявлены у 12 (34,3%) пациентов и представлены ожогами кожи 1–3 степени (20%), механической желтухой (8,6%), развитием реактивного панкреатита (8,6%), склерозом подкожной жировой клетчатки (2,9%), образованием псевдокисты поджелудочной железы (2,9%).

Обсуждение

Полученные результаты по токсичности гемцитабина в качестве 1 линии ХТ соответствуют данным литературы [4, 5, 14]. Аналогичные выявленным в настоящей работе осложнения HIFU-терапии описаны L.L. Xiong и соавт. при оценке безопасности проведения данного вида локального лечения на низкоэнергетическом аппарате у 55 больных II–IV стадией РПЖ [15]. При этом ряда нежелательных явлений, описанных в исследованиях безопасности высокоэнергетических аппаратов типа JC HIFU system (развитие панкреатического свища, желудочно-кишечное кровотечение, бессимптомное повреждение позвоночного столба) — отмечено не было [12, 16, 17]. Следует также обратить внимание на отсутствие осложнений, связанных с операционным доступом, установкой электродов, термическим или радиационным воздействием на окружающие анатомические структуры (свищ поджелудочной железы, тромбоз воротной или верхней брыжеечной вен, развитие язвенного поражения желудка или

двенадцатиперстной кишки, кровотечение из верхних отделов ЖКТ, стриктура двенадцатиперстной кишки, перипанкреатический выпот, рвота, диарея, асцит, внутрибрюшное кровотечение), описываемых при проведении инвазивных методов абляции или лучевой терапии у больных РПЖ [12].

Переносимость процедур на аппарате HIFU-2001 также была лучше, в сравнении с указанными в работах H.Y. Sung и K. Wang данными для аппарата JC HIFU system, согласно которым в 57,1% случаев во время лечения отмечались боль в животе, лихорадка, тошнота и рвота [16, 17].

По данным литературы проведение HIFU-терапии на высокомоментных аппаратах способствует достижению контроля над болевым синдромом в 65,2–87,5% случаев, а использование низкоэнергетических машин — в 80,6–100% [8, 12]. В исследовании H. Zhao и соавт. курсовое проведение HIFU-терапии на аппарате HIFUNIT-9000 параллельно с МХТ гемцитабином у больных местно-распространенным РПЖ позволило достичь контроля уровня опухоль-опосредованного болевого синдрома у 78,6% пациентов [18]. Проведение локального лечения на этом же оборудовании перед началом ХТ в режиме GemOx у больных II–IV стадией РПЖ демонстрирует статистически достоверное снижение уровня абдоминального болевого синдрома с $5,86 \pm 2,13$ баллов по ВАШ до $2,03 \pm 0,51$ ($p < 0,01$) [9]. Аналогичные результаты получены в настоящем исследовании.

Полученные в настоящем исследовании непосредственные и отдаленные результаты являются сопоставимыми с данными представленных в литературе исследований по изучению эффективности комбинации HIFU-терапии с ХТ, согласно которым частота контроля над заболеванием составляет 76,3–82%, ЧОО — 18,4–43,6%, медиана общей продолжительности жизни у больных III стадией РПЖ — 11,2–16 мес, медиана продолжительности жизни без прогрессирования — 6,7–8,4 мес, 1-летняя ОВ — 42,0–59,3% мес, 2-летняя ОВ — 17,1–21,4% [8, 9, 12].

Безусловно, полученные в данном исследовании отдаленные результаты не могут сравниться с результатами лечения больных начальными стадиями РПЖ, получивших на каком-либо этапе лечения резекционное оперативное вмешательство. Однако при невозможности выполнения хирургического пособия, комбинация МХТ гемцитабином и HIFU-терапии на аппарате HIFU-2001 продемонстрировала себя как относительно низко токсичная схема, характеризующаяся наличием контролируемых нетяжелых локальных осложнений и сопоставимой с альтернативными методами лечения эффективностью.

Выводы

В настоящем исследовании продемонстрировано, что комбинация МХТ гемцитабином и HIFU-терапии на аппарате HIFU-2001 удовлетворительно переносится больными РПЖ с функциональным статусом ECOG 0-2, характеризуется относительно низкой токсичностью и контролируемо, не требующими прерывания лечения локальными осложнениями. Проведение комбинированного лечения у больных II–IV стадией РПЖ способствует статистически достоверному снижению уровня опухоль-опосредованного абдоминального болевого синдрома к 6 мес лечения, а также демонстрирует обнадеживающие отдаленные результаты.

Вклад авторов:

Москвичева Л.И. — разработка концепции научной работы, сбор и анализ материала исследования, статистическая обработка, написание текста рукописи;

Корниецкая А.Л. — разработка концепции научной работы, сбор материала исследования;

Болотина Л.В. — рецензирование, анализ полученных результатов, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang H, Liu J, Xia G et al. Survival of pancreatic cancer patients is negatively correlated with age at diagnosis: a population-based retrospective study // Sci Rep. 2020;10:7048. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64068-3>
2. Ansari D, Tingstedt B, Andersson B et al. Pancreatic cancer: yesterday, today and tomorrow // Future Oncol. 2016;12(16):1929–4619. <https://doi.org/10.2217/fon-2016-0010>
3. Покатаев И.А., Алиева С.Б., Гладков О.А и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2019;3s2(9):456–468 [Pokataev IA, Alieva SB, Gladkov OA et al. Practical recommendations for the drug treatment of pancreatic cancer // Malignant tumors: Practical Recommendations RUSSCO. 2019;3s2(9):456–468 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-456-468>
4. Lee HS, Park SW. Systemic Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer // GutLiver. 2016;10(3):340–347. <https://doi.org/10.5009/gnl15465>

5. Москвичева Л.И., Болотина Л.В. Возможности химиотерапии у больных местно-распространенным и метастатическим аденогенным раком поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2020;7(4):118–134 [Moskvicheva LI, Bolotina LV. Possibilities of palliative chemotherapy in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer // Research and Practical Medicine Journal. 2020;7(4):118–134 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-10>
6. Sohal DP, Mangu PB, Khorana AA. Metastatic Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline // J Clin Oncol. 2016;34(23):2784–2796. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1412>
7. Zhou YF. HIFU in tumor ablation // World J Clin Oncol. 2011;2(1):8–27. <https://doi.org/10.5306/wjco.v2.i1.8>
8. Болотина Л.В., Москвичева Л.И., Корниецкая А.Л. и др. Предварительная оценка эффективности комбинированного лечения с включением HIFU-терапии у больных раком поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2021;20(3):18–27 [Bolotina LB, Moskvicheva LI, Kornietskaya AL et al. Preliminary evaluation of the effectiveness of HIFU-therapy in patients with pancreatic cancer // Siberian Journal of Oncology. 2021;20(3):18–27 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-3-18-27>
9. Tao SF, Gu WH, Gu JC et al. Focused Ultrasound (HIFU) In Combination With Gemcitabine And Oxaliplatin (Gemox) On Treating Elderly Middle And Advanced Pancreatic Cancer // OncoTargets and Therapy. 2019;12:9735–9745. <https://doi.org/10.2147/ott.s220299>
10. Zhou D, Lv W, Yan T et al. High-intensity focused ultrasound therapy in combination with gemcitabine for unresectable pancreatic carcinoma // Ther Clin Risk Manag. 2016;12:687–691. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s90567>
11. Vidal-Jove J, Perich E, Del Castillo MA. Ultrasound Guided High Intensity Focused Ultrasound for malignant tumors: The Spanish experience of survival advantage in stage III and IV pancreatic cancer // Ultrason Sonochem. 2015;27:703–706. <https://doi.org/10.1016/j.ultsonch.2015.05.026>
12. Москвичева Л.И., Петров Л.О., Сидоров Д.В. Возможности современных методов абляции при нерезектабельном местно-распространенном раке поджелудочной железы // Исследования и практика в медицине. 2018;5(2):86–99 [Moskvicheva LI, Petrov LO, Sidorov DV. The possibilities of modern methods of ablation in non-resectable locally advanced pancreatic cancer // Research and Practical Medicine Journal. 2018;5(2):86–99 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2018-5-2-10>
13. Lau PC, Zheng SF, Ng WT, Yu SC. Inoperable pancreatic adenocarcinoma rendered complete remission by high-intensity focused ultrasound concurrent with gemcitabine-capecitabine chemotherapy: case report and topic review // J Dig Dis. 2012;13(1):60–64. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00546.x>
14. Adamska A, Domenichini A, Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies // Int J Mol Sci. 2017;18(7):1338. <https://doi.org/10.3390/ijms18071338>
15. Xiong LL, Hwang JH, Huang XB et al. Early clinical experience using high intensity focused ultrasound for palliation of inoperable pancreatic cancer // JOP. 2009;10(2):123–9
16. Wang K, Zhu H, Meng Z et al. Safety evaluation of high-intensity focused ultrasound in patients with pancreatic cancer // Onkologie. 2013;36(3):88–92. <https://doi.org/10.1159/000348530>
17. Sung HY, Jung SE, Cho SH et al. Long-term outcome of high-intensity focused ultrasound in advanced pancreatic cancer // Pancreas. 2011;40(7):1080–6. <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31821fde24>
18. Zhao H, Yang G, Wang D et al. Concurrent gemcitabine and high-intensity focused ultrasound therapy in patients with locally advanced pancreatic cancer // Anticancer Drugs. 2010;21(4):447–52. <https://doi.org/10.1097/CAD.0b013e32833641a7>

Поступила в редакцию 05.05.2022 г.
Получена после доработки 20.06.2022 г.

L.I. Moskvicheva, A.L. Kornietskaya, L.V. Bolotina

Evaluation of safety and efficacy of the combination of gemcitabine monochemotherapy and high-intensity focused ultrasound therapy for patients with adenogenic pancreatic cancer

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, Moscow

Aim. Improvement of the results of treatment for pancreatic cancer patients who are not eligible to radical surgical intervention.

Material and methods. We present the safety and efficacy results of combined treatment that includes gemcitabine monochemotherapy and high-intensity focused ultrasound therapy (HIFU-therapy) for 35 patients with stage II–IV adenogenic pancreatic cancer with functional status ECOG 0–2, which was conducted in 2017–2020 on the basis of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology. Gemcitabine monochemotherapy was performed at a dosage of 750–1000 mg/m² on the 1st, 8th, and 15th days every 4 weeks. HIFU-therapy was performed with a device with an ultrasound flow intensity of 2 kW/cm² within 30–45 minutes, in the scope of 3–8 sessions per course, with acoustic power of 300–600 W.

Results. Partial response of the primary tumor, according to the RECIST criteria, was achieved in 22.9% of patients after 6 courses of combined treatment; the disease control rate comprised 68.6%.

A decrease in the pain severity, as compared to the baseline, was registered in 58.3% of patients (6.29±0.38 vs. 4.88±0.39 according to the VAS; p=0.001). The pain control rate was 95.8%.

The median of the overall survival of patients reached 16 months; the median time to progression reached 9 months. 1-, 2- and 3-year overall survival was 71,4%, 17,1%, and 5,7% respectively; a 1-year time to progression was 25,7%.

Grade 3–4 adverse events were detected in 25.7% of patients, local complications of HIFU therapy — in 34.3% of patients.

Conclusion. The combination of gemcitabine monochemotherapy and HIFU therapy is well tolerated by patients with pancreatic cancer with ECOG 0–2 functional status. It is characterized by relatively low toxicity and manageable local complications that do not require treatment interruption. Combined treatment performed for patients with pancreatic cancer at stages II–IV provides a statistically significant reduction of the level of abdominal pain syndrome by 6 months of treatment and demonstrates promising long-term results.

Key words: high-intensity focused ultrasound therapy, HIFU-therapy, adenogenic pancreatic cancer, life expectancy, pain syndrome, gemcitabine

Сведения об авторах

Москвичева Людмила Ивановна, врач-онколог кабинета ультразвуковой диагностики и терапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0002-5750-8492, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, ludamed16@mail.ru

Корниецкая Анна Леонидовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-0092-0459. 125284, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, kornietskaya@mail.ru

Болотина Лариса Владимировна, д-р мед. наук, заведующая отделением химиотерапии, Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ORCID ID: 0000-0003-4879-2687, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, lbolotina@yandex.ru

Liudmila Ivanovna Moskvicheva, oncologist of the Ultrasound Diagnostics and Therapy Department, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0002-5750-8492, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, ludamed16@mail.ru

Anna Kornietskaya, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Chemotherapy at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0003-0092-0459, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, kornietskaya@mail.ru

Larisa Bolotina, MD, PhD, DSc, Head of the Chemotherapy Department at P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute — the branch of the National Medical Research Center of Radiology, ORCID ID: 0000-0003-4879-2687, 3 2nd Botkinsky drive, Moscow, 125284, Russia, lbolotina@yandex.ru