

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(52\).2022.8](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(52).2022.8)**А. А. Ковалев**

Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»
Запорожье, Украина

A. A. Kovalev

State Institution «Zaporizhzhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine

ЭЛЕКТРОХИМИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕРЕЗЕКТАБЕЛЬНОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Electrochemotherapy in the treatment of unresectable pancreatic cancer

Реферат

Рак поджелудочной железы (РПЖ) относится к числу злокачественных опухолей с неблагоприятным прогнозом и крайне низкой 5-летней выживаемостью. Локальный рак поджелудочной железы имеют не более 10% больных, у остальных в момент первичного диагноза он является уже системным заболеванием. У большинства больных в течение первых 6 месяцев после резекции и проведения адъювантной терапии наступает рецидив. 95% больных РПЖ нуждаются в проведении паллиативной терапии.

На протяжении 40 лет результаты лечения метастатического РПЖ улучшились незначительно. Монотерапия гемцитабином повысила общую выживаемость до 6 месяцев, комбинации гемцитабина с наб-паклитакселом, липосомального иринотекана с 5-ФУ или триплет FOLFIRINOX не позволили достигнуть 1-годовой выживаемости.

На сегодняшний день достигнут предел выживаемости больных, а вероятность радикального изменения парадигмы лечения в течение следующих пяти лет очень мала.

Результаты текущих клинических исследований, изучающих влияние новых препаратов при РПЖ, можно ожидать примерно через 8–10 лет, оценочная вероятность успеха составляет около 3%.

Новым методом локальной абляции опухоли, который сочетает внутривенное введение цитостатиков (например, цисплатина или блеомицина) с воздействием на клетки опухоли

Abstract

Pancreatic cancer (PC) is a malignant tumor with a poor prognosis and an extremely low 5-year survival rate. No more than 10% of patients have local cancer of the pancreas; in the rest, at the time of the initial diagnosis, it is already a systemic disease. In most patients, relapse occurs within the first 6 months after resection and adjuvant therapy. 95% of patients with prostate cancer require palliative therapy.

For 40 years, the results of treatment of metastatic prostate cancer have improved slightly. Gemcitabine monotherapy increased overall survival to 6 months; combinations of gemcitabine with nab-paclitaxel, liposomal irinotecan with 5-FU, or FOLFIRINOX triplet did not achieve 1-year survival.

To date, the survival limit of patients has been reached, and the likelihood of a radical change in the treatment paradigm over the next five years is very small.

The results of current clinical trials examining the effects of new drugs in prostate cancer can be expected in about 8–10 years, with an estimated success rate of about 3%.

A new method of local tumor ablation, which combines intravenous administration of cytostatics (for example, cisplatin or bleomycin) with exposure of tumor cells to constant currents with extremely short and intense pulses (8 nano-pulses of 100 microseconds duration), is the method of electrochemotherapy (clinical therapy).

Unlike radiofrequency, microwave or laser ablation, in which tissues are destroyed as a result

постоянных токов с чрезвычайно короткими и интенсивными импульсами (8 наноимпульсов длительностью 100 микросекунд), является метод электрохимиотерапии (клинипорации).

В отличие от радиочастотной, микроволновой или лазерной абляции, при которых ткани разрушаются в результате высоких температур с образованием зоны коагуляционного некроза, метод электропорации не связан с термическим воздействием, является более безопасным и его можно использовать в различных клинических ситуациях, в том числе при лечении рака поджелудочной железы.

Динамическая электроусиленная химиотерапия (D-EECT) является безопасным, простым и эффективным клиническим методом, направленным на лечение больших опухолевых масс. Этот метод открывает новое направление и создает хорошие перспективы в лечении неоперабельных, химиорезистентных и радиорезистентных опухолей.

В некоторых исследованиях медиана времени до прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) с момента постановки диагноза у больных нерезектабельным РПЖ составила 22,8 и 30,7 месяцев соответственно, что явно превышает такие же показатели при использовании стандартных методов противоопухолевой химиотерапии.

Метод электрохимиотерапии с использованием оборудования компании Scandinavian ChemoTech AB уже зарегистрирован в Украине и в самом скором времени позволит улучшить лечение пациентов со сложными опухолями различных локализаций, в том числе – при нерезектабельных формах рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: Рак поджелудочной железы, электропорация, электродинамическая химиотерапия, электрохимиотерапия.

ВСТУПЛЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) относится к числу злокачественных опухолей с особенно неблагоприятным прогнозом и 5-летней выживаемостью на уровне 3%. Эта опухоль одинаково часто поражает мужчин и женщин и входит в перечень пяти основных локализаций (рак легкого, простаты, печени и яичника), при которых смертность повышалась на протяжении последних 20 лет. С 2015 года РПЖ является единственным раком, при котором смертность продолжает расти. Ежегодно во всем мире выявляют около 460 тысяч новых случаев, из которых погибают 430 тысяч заболевших [1, 2].

Выживаемость зависит от клинической стадии заболевания, однако истинно локальный рак поджелудочной железы имеют не более

10% больных. У остальных в момент первичного диагноза процесс является уже системным [3].

Особенностями хирургического лечения РПЖ являются низкая частота резектабельности, большой объем резекции, высокая частота операций R1, предельный процент осложнений и летальности [4].

После R0-резекции стандартные процедуры визуализации не выявляют минимальную остаточную опухолевую болезнь. У 80% больных в течение первых 6 месяцев после резекции и проведения адъювантной терапии наступает рецидив. Неоадъювантная химиолучевая терапия при местно-распространенных формах рака в ряде случаев повышает резектабельность, но не улучшает показатели выживаемости [4].

95% больных РПЖ нуждаются в проведении паллиативной терапии.

Keywords: Pancreatic cancer, electroporation, electrodynamic chemotherapy, electrochemotherapy.

На протяжении 40 лет результаты лечения метастатического РПЖ улучшились незначительно. Монотерапия гемцитабином повысила общую выживаемость до 6 месяцев, а комбинации гемцитабина с наб-паклитакселом, липосомального иринотекана с 5-ФУ или триплет FOLFIRINOX не позволяют достигнуть 1-годовой выживаемости [5, 6, 7].

Основные проблемы терапии метастатического рака поджелудочной железы хорошо известны. К ним относятся резистентность опухоли, токсичность комбинированных схем химиотерапии, не доказанная эффективность таргетных и иммунных препаратов, агрессивная опухолевая прогрессия, короткая ожидаемая продолжительность жизни, отсутствие влияния паллиативной хирургии на выживаемость (резекция или радиочастотная термоабляция метастазов печени, в отличие от метастатического колоректального рака, при РПЖ не улучшает отдаленные результаты). Проблемы проведения химиотерапии усиливаются из-за анорексии/кахексии, мальнутриции, нарушения пищеварения, венозных тромбозов, болевого синдрома, которые всегда присутствуют на стадии метастатической прогрессии [8].

Сегодня в 430 активных клинических исследованиях изучаются новые подходы к терапии метастатического РПЖ – иммунотерапия ингибиторами контрольных точек Check-point, блокада сигнальных клеточных путей, воздействие на метаболизм и клеточный цикл. Однако только в 14 испытаниях тестируются новые молекулы, а в большинстве трайлов проводится изучение эффекта эскалации дозы известных таргетных препаратов или же анализируются новые способы доставки цитостатиков, уже одобренных FDA [9].

Результаты этих исследований можно ожидать примерно через 8–10 лет, а оценочная вероятность успеха составляет около 3% [9].

Несмотря на то, что организация PanCAN провозгласила «видение прогресса» и поставило целью к 2020 году улучшить отдаленные результаты терапии РПЖ вдвое, этого не произошло. На сегодняшний день достигнут предел выживаемости больных, а вероятность радикального изменения парадигмы лечения в течение следующих пяти лет довольно мала.

Наиболее перспективным исследованием III фазы является изучение влияния электрических полей (ТТФ) у пациентов с местнораспространенным РПЖ (trial PANOVA-3 NCT03377491) – 10.

ТТФ (Tumor Treating Fields) – это электрические токи, которые предотвращают митоз и цитокинез за счет разрушения веретенообразного аппарата злокачественных клеток. В доклинических исследованиях эти поля вызывали гибель быстро делящихся клеток

глиобластомы и рака поджелудочной железы. Предыдущее испытание PANOVA-2 продемонстрировало, что ТТФ в сочетании с гемцитабином значительно улучшают медиану выживаемости без прогрессирования (PFS) – 8,3 месяца по сравнению с историческим контролем 3,7 месяца и медиану общей выживаемости (OS) – 14,9 месяцев по сравнению с 6,7 месяцами [11].

По общему мнению комбинация противоопухолевых цитостатиков с импульсами электрического тока является более эффективным, чем использование только химиотерапевтических агентов [10, 11].

Новым методом локальной абляции, который сочетает внутривенное введение цитостатиков (например, цисплатина или блеомицина) с воздействием на клетки опухоли постоянных токов с чрезвычайно короткими и интенсивными импульсами (8 наноимпульсов длительностью 100 микросекунд), является метод электрохимиотерапии (клинипорации) – 12.

Электрическое поле в тканях создается с помощью специального прибора (генератора) и электродов, которые пункционно имплантируют в опухоль. В зависимости от глубины ее расположения (поверхностная или висцеральная) электроды могут иметь разную форму и длину.

Еще в 1960-е годы было известно, что под влиянием внешнего электрического поля в клеточных мембранах появляются временные отверстия – микроперфорации, которые можно использовать для электропереноса различных лекарств и молекул внутрь клеток [13].

Таким образом, в электрохимиотерапии одновременно используются два принципа противоопухолевого воздействия – физический и химический. В отличие от радиочастотной, микроволновой или лазерной абляции, при которых ткани разрушаются в результате высоких температур с образованием зоны коагуляционного некроза, метод электропорации не связан с термическим воздействием, является более безопасным и его можно использовать в различных клинических ситуациях, в том числе при лечении рака поджелудочной железы.

Применение электрических импульсов вызывает временные структурные изменения в мембранах опухолевых клеток. Это позволяет гидрофильным препаратам (химиотерапевтическим цитостатикам) проникать в клетки в большом количестве и воздействовать на точки-мишени длительное время. Благодаря этому механизму цитостатики блеомицин и цисплатин становятся более эффективными при очень низких кумулятивных дозах, при которых их противоопухолевый эффект обычно не проявляется [14].

Существуют важные дополнительные эффекты электропорации. В результате воздействия электрических импульсов и повреждения

клеток повышается иммуногенность опухоли, увеличивается презентация опухоль-специфических антигенов с последующей активацией Т-лимфоцитов и реализацией абскопального эффекта.

Кроме этого происходит двухфазное уменьшение кровотока: быстрое, мощное, но непродолжительное рефлекторное сужение сосудов афферентных артериол сменяется медленной и длительной фазой в результате нарушения эндотелиальных структур цитоскелета и повышенной проницаемости эндотелиального монослоя. Локальный сосудистый эффект, вызванный разрушением эндотелия опухолевых сосудов, является важным дополнительным антиангиогенным механизмом. Уничтожение эндотелиальных клеток с помощью электрохимиотерапии приводит к необратимому нарушению кровотока и ишемической гибели всех оставшихся клеток опухоли [15].

В результате такого сложного воздействия опухоль может быть полностью уничтожена [16].

Важно отметить, что физико-химическая основа метода электропорации позволяет воздействовать на все типы рака. Опубликованные доклинические и клинические результаты однозначно это подтверждают.

За последние 20 лет электрохимиотерапия доказала свою эффективность при лечении поверхностных и глубоких опухолей кожи, слизистых и висцеральных органов, независимо от гистологии и их расположения. Протоколы для стандартных операций с помощью электрохимиотерапии впервые были опубликованы в Евросоюзе еще в 2006 году [17–19].

В последнее время возрос интерес к использованию метода и уже существуют европейские протоколы D-ЕЕСТ для лечения рака различных локализаций. Электрохимиотерапия не только активно изучается, но уже начала применяться при лечении нерезектабельных карцином поджелудочной, молочной железы, глиом головного мозга, сарком мягких тканей и других наиболее резистентных к лечению злокачественных новообразований [20, 21].

Европейский проект EURECA объединил центры Италии, Испании, Великобритании,

Нидерландов, Дании и других государств в рамках Международной сети INSPECT по обмену опытом в области электрохимиотерапии, создана база данных и регистр пациентов ISRCTN, которые подвергались такому лечению.

Недавно были разработаны новые методы электропорации для воздействия на висцеральные опухоли с использованием хирургических, эндоскопических или чрескожных доступов к области лечения.

Научные достижения шведской компании Scandinavian ChemoTech AB существенно продвинули вперед это направление.

Портативный прибор IQWave™ является новым и более современным технологическим решением, чем его исторически более ранние предшественники.

В первую очередь модификация заключается в уменьшении размеров аппарата (его вес составляет около 5 кг), что позволяет легко доставить оборудование в любую клинику, если оно отсутствует в данном лечебном учреждении, где и выполнить процедуру амбулаторной или стационарной хирургической электрохимиотерапии.

Важно также отметить, что в оборудовании IQWave™ реализована более современная технология создания электрического поля и поэтому режимы электрохимиотерапии D-ЕЕСТ позволяют разрушать опухоль именно за счет химической электропорации, а не за счет электрического некроза тканей кожи, слизистых и паренхимы висцеральных органов [22].

Динамическая электроусиленная химиотерапия (D-ЕЕСТ) является безопасным, простым и эффективным клиническим методом, направленным на лечение больших опухолевых масс. Этот метод открывает новое направление и создает хорошие перспективы в лечении неоперабельных, химиорезистентных и радиорезистентных опухолей.

В настоящее время опыт лечения больных с нерезектабельными местно-распространенными формами рака поджелудочной железы с помощью электропорации постоянно растет.

В некоторых специализированных центрах количество оперированных пациентов составляет от 200 до 400.



Рис. 1. Прибор для электрохимиотерапии (электропорации) IQWave™ компании Scandinavian ChemoTech AB уже в этом году будет доступен в Украине

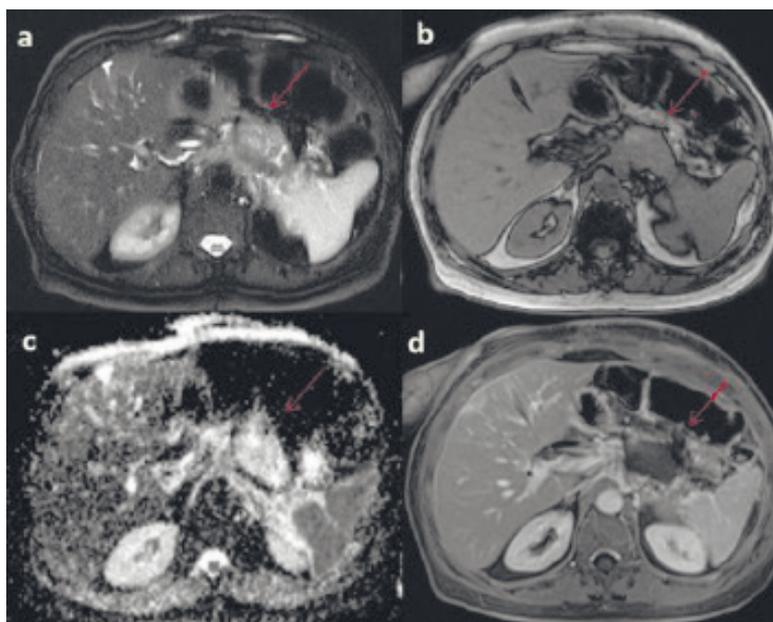


Рис. 2. На рисунку представлено наблюдение Granata V. и соавторов «Electrochemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: Preliminary results», опубликованное в *International Journal of Surgery* Volume 18, June 2015, Pages 230–236, демонстрирующее полный регресс аденокарциномы в области тела-хвоста поджелудочной железы у 62-летней женщины, достигнутое с помощью электрохимиотерапии (электропорации)

Все отмечают, что на несколько сотен наблюдений признаков клинического панкреатита отмечено не было, хотя у 8 пациентов наблюдался асцит, а у 6 – плевральный выпот, что можно объяснить воспалением поджелудочной железы, связанным с лечением. Не было интраоперационных кровотечений, панкреатических свищей или повреждения окружающих органов, за исключением непродолжительного гастростаза у 7 больных. Все пациенты сообщали о существенном снижении уровня болевого синдрома в течение первого месяца после выполнения процедуры [23, 24, 25, 26, 27].

Обычно используется открытая методика в соответствии с протоколами реестра Аме-

риканской гепато-панкреатобилиарной ассоциации (АНРБА). Медиана времени до прогрессирования (PFS) и общей выживаемости (OS) с момента постановки диагноза в этих исследованиях составила 22,8 и 30,7 месяцев соответственно, что явно превышает такие же показатели при использовании стандартных методов противоопухолевого лечения.

Метод электрохимиотерапии с использованием оборудования компании Scandinavian ChemoTech AB уже зарегистрирован в Украине и в самом скором времени позволит улучшить лечение пациентов со сложными опухолями различных локализаций, в том числе – при нерезектабельных формах рака поджелудочной железы.

REFERENCES

1. Rawla P, Sunkara T, Gaduputi V. Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol.* 2019; 10 (1): 10–27.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394–424.
3. Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, La Vecchia C, Zeegers MP, Boffetta P. Pancreatic cancer: overview of descriptive epidemiology. *Mol Carcinog.* 2012; 51 (1): 3–13.
4. Yamamoto T, Yagi S, Kinoshita H, [et al.]. Long-term survival after resection of pancreatic cancer: a single-center retrospective analysis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21 (1): 262–268.
5. Berger AK, Haag GM, Ehmann M, Byl A, Jäger D, Springfield C. Palliative chemotherapy for pancreatic adenocarcinoma: a retrospective cohort analysis of efficacy and toxicity of the FOLFIRINOX regimen focusing on the older patient. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17 (1): 143.
6. Hidalgo M. Pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362 (17): 1605–1617.
7. Burris HA, 3rd, Moore MJ, Andersen J, [et al.]. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997; 15 (6): 2403–2413.
8. Di Magno EP. Pancreatic cancer: clinical

presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol*. 1999; 10 Suppl 4: 140–2.

9. Katayama ES, Hue JJ, Bajor DL, [et al.]. A comprehensive analysis of clinical trials in pancreatic cancer: what is coming down the pike? *Oncotarget*. 2020; 11 (38): 3489–3501.

10. Rivera F, Benavides M, Gallego J, [et al.]. Tumor treating fields in combination with gemcitabine or gemcitabine plus nab-paclitaxel in pancreatic cancer: Results of the PANOVA phase 2 study. *Pancreatology*. 2019; 19: 64–72.

11. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017; 318: 2306–2316.

12. Miklavčič D, Mali B, Kos B, [et al.]. Electrochemotherapy: from the drawing board into medical practice. *BioMed Eng OnLine*. 2014; 13: 29.

13. Orlowski S, Belehradek J, Paoletti C, Mir L: Transient electroporation of cells in culture – increase of the cyto-toxicity of anticancer drugs. *Biochem Pharmacol* 1988, 37: 4727–4733.

14. Mir LM, Orlowski S, Belehradek J Jr, Paoletti C: Electrochemotherapy potentiation of antitumor effect of bleomycin by local electric pulses. *Eur J Cancer* 1991, 27: 68–72.

15. Longo F, Perri F [et al.]. Boosting the Immune Response with the Combination of Electrochemotherapy and Immunotherapy: A New Weapon for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck? September 2020 *Cancers* 12 (10): 2781.

16. Davalos R, Mir L, Rubinsky B: Tissue ablation with irreversible electroporation. *Ann Biomed Eng* 2005, 33: 223–231.

17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Electrochemotherapy for primary basal cell carcinoma and primary squamous cell carcinoma; [Internet] 2014.

18. Kee S, Gehl J, Lee E. *Clinical Aspects of Electroporation*. New York (NY): Springer; 2011.

19. Marty M, Sersa G, Garbay JR, [et al.]. Electrochemotherapy – an easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study. *Ejc Supplements*. 2006; 4: 3–13.

20. Edhemovic I, Gadzijev EM, Breclj E, Electrochemotherapy: a new technological approach in treatment of metastases in the liver. *Technol Cancer Res Treat*. 2011; 10: 475–485.

21. Miklavcic D, Sersa G, Breclj E, Electrochemotherapy: technological advancements for efficient electroporation-based treatment of internal tumors. *Med Biol Eng Comput*. 2012; 50: 1213–1225.

22. <http://www.chemotech.se/>.

23. Granata V, Fusco R, Piccirillo [et al.]. Electrochemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: Preliminary results. *Int. J. Surg*. 2015; 18: 230–236.

24. Tarantino L, Busto G, Nasto A, [et al.]. Percutaneous electrochemotherapy in the treatment of portal vein tumor thrombosis at hepatic hilum in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A feasibility study. *World J. Gastroenterol*. 2017; 23: 906–918.

25. Tafuto S, Von Arx C, De Divitiis C, [et al.]. Electrochemotherapy as a new approach on pancreatic cancer and on liver metastases. *Int. J. Surg*. 2015; 21: 78–82.

26. Mir LM, Gehl J, Sersa G. Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator™ by means of invasive or non-invasive electrodes. *Eur. J. Cancer Suppl*. 2006; 4: 14–25.

27. Edhemovic I, Breclj E, Gasljevic G, [et al.]. Intraoperative electrochemotherapy of colorectal liver metastases. *J. Surg. Oncol*. 2014; 110: 320–327.

28. Granata V, Fusco R, Piccirillo M. Electrochemotherapy in locally advanced pancreatic cancer: Preliminary results. *International Journal of Surgery*. 2015; 18: 230–236.

Стаття надійшла до редакції 28.01.2022