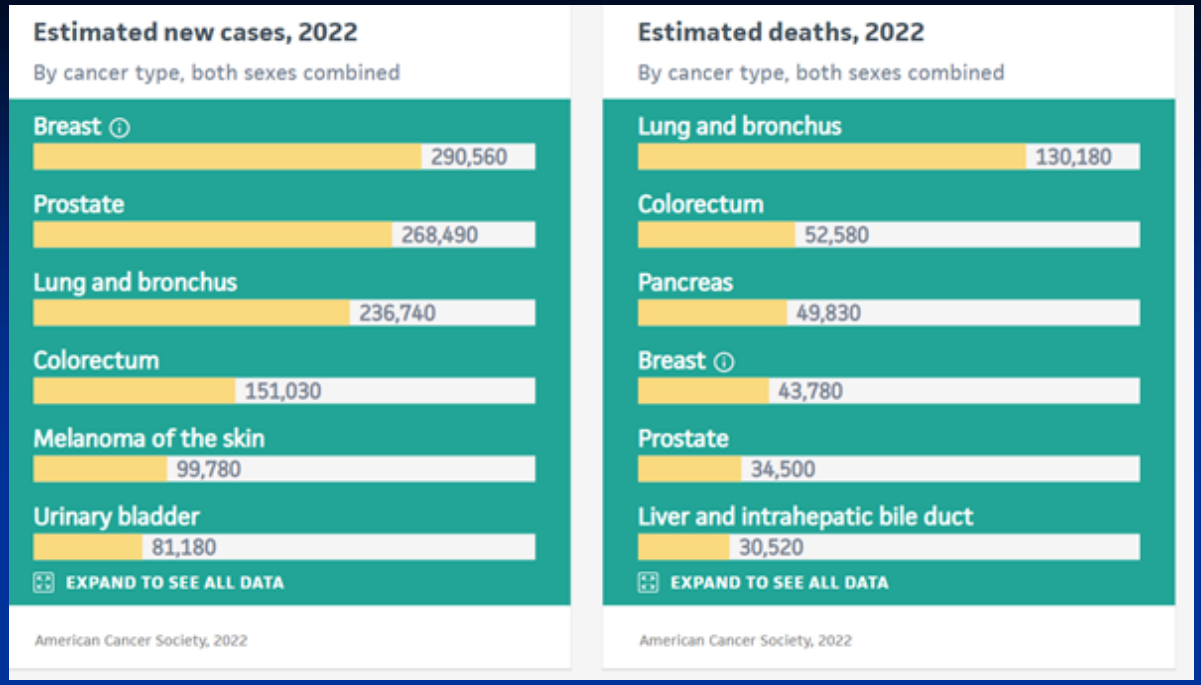
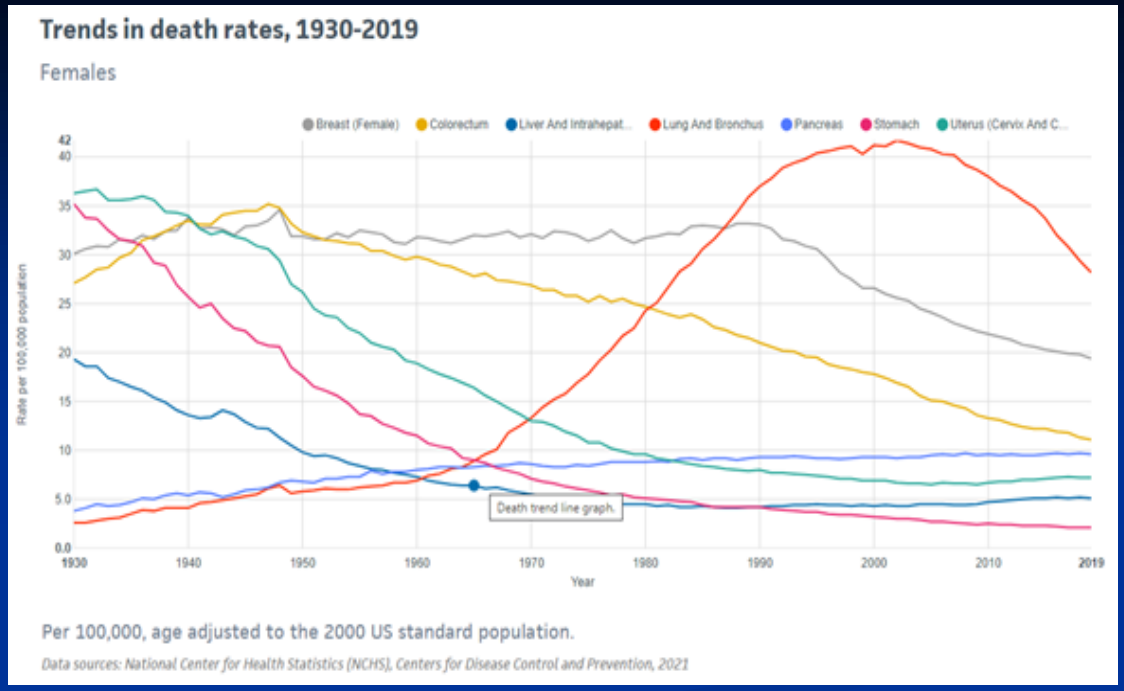


Необратимая электропорация в лечении местнораспространенного рака поджелудочной железы

Астахов Д.А., Панченков Д.Н., Иванов Ю.В.,
Абдулкеримов З.А., Звездкина Е.А., Баранов А.В.

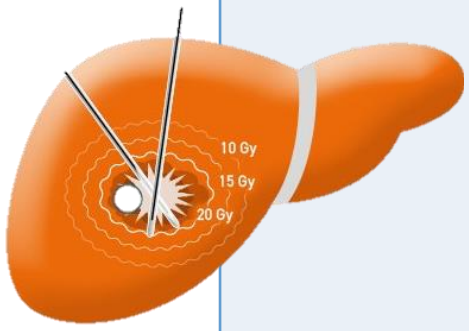




В настоящее время протоковая аденокарцинома поджелудочной железы находится на 15-м месте по уровню заболеваемости - 4,9 случаев на 100 000 человек (2020г.) и в 7% является причиной летальных исходов от общего количества смертей от всех злокачественных заболеваний.

Из всех солидных злокачественных новообразований рак поджелудочной железы является заболеванием с высокой летальностью, при котором общая 5-летняя выживаемость составляет от 5 до 9% (Siegel et al., 2019)

МЕТОДЫ ЛОКАЛЬНОЙ ДЕСТРУКЦИИ



Абляция	Температурная	Радиочастотная абляция (РЧА), микроволновая абляция
		Лазерная абляция
		Фокусированный ультразвук высокой интенсивности
		Криоабляция
	Нетемпературная	Электропорация
		Фотодинамическая терапия

Хирургия ⟶ Абляция

Необратимая электропорация

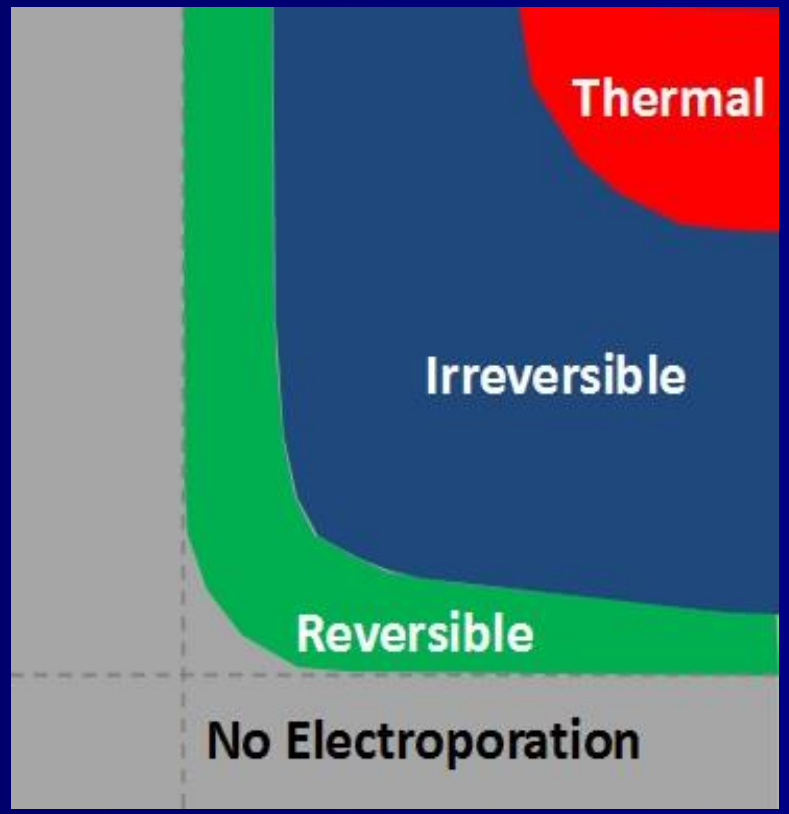
метод абляции мягких тканей, использующий нетепловую энергию в виде коротких микросекундных импульсов локализованных электрических полей высокого напряжения.

Положение электропорации среди видов абляции

Электрическое поле

~1,5 kV/cm

~50V/cm



~100ms ~20ms

Длительность импульсов

Радиочастотная (RFA)

Микрочастотная абляция (MWA)

криоабляция (Cryo)

Необратимая

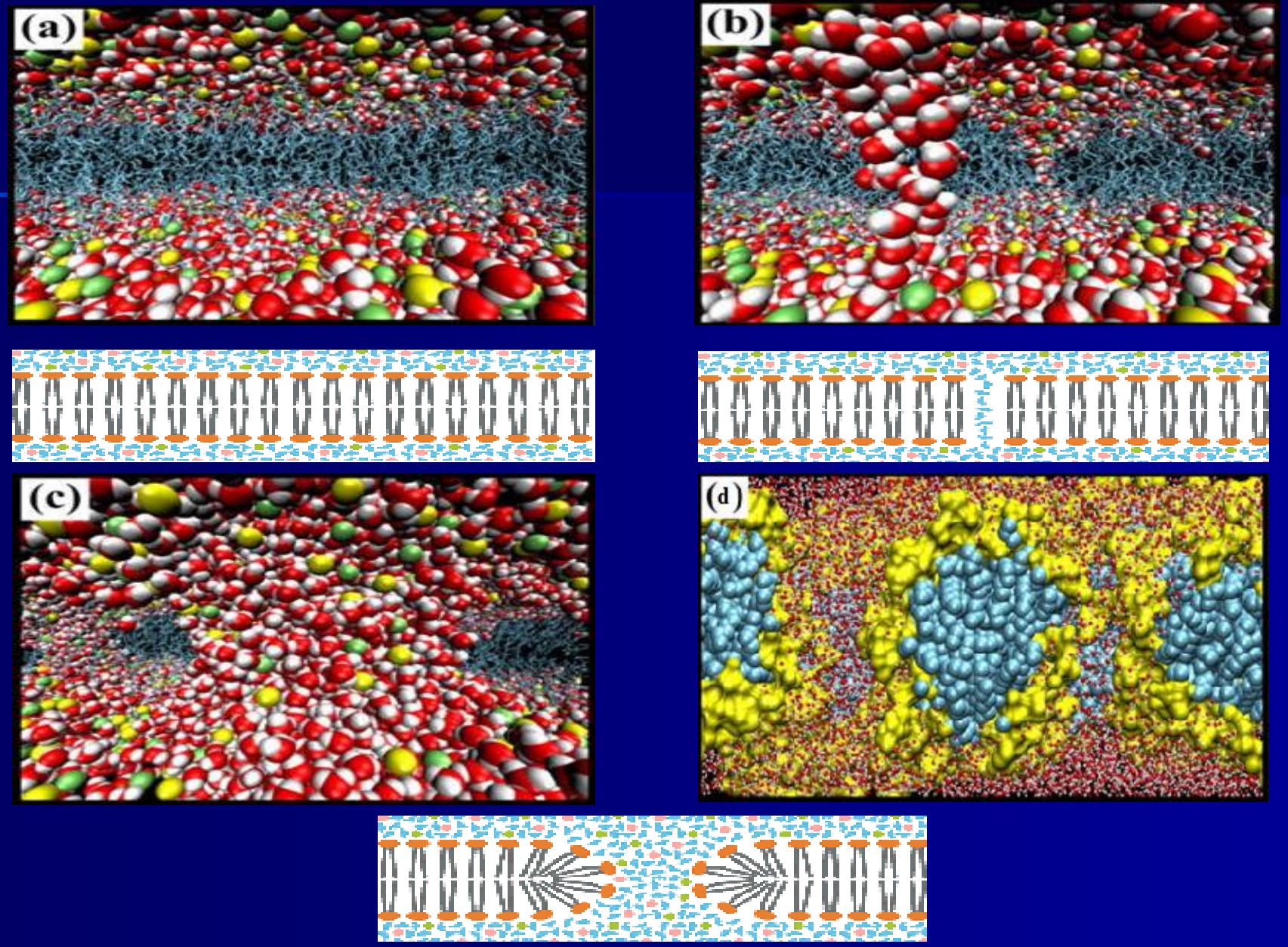
NanoKnife®

Обратимая

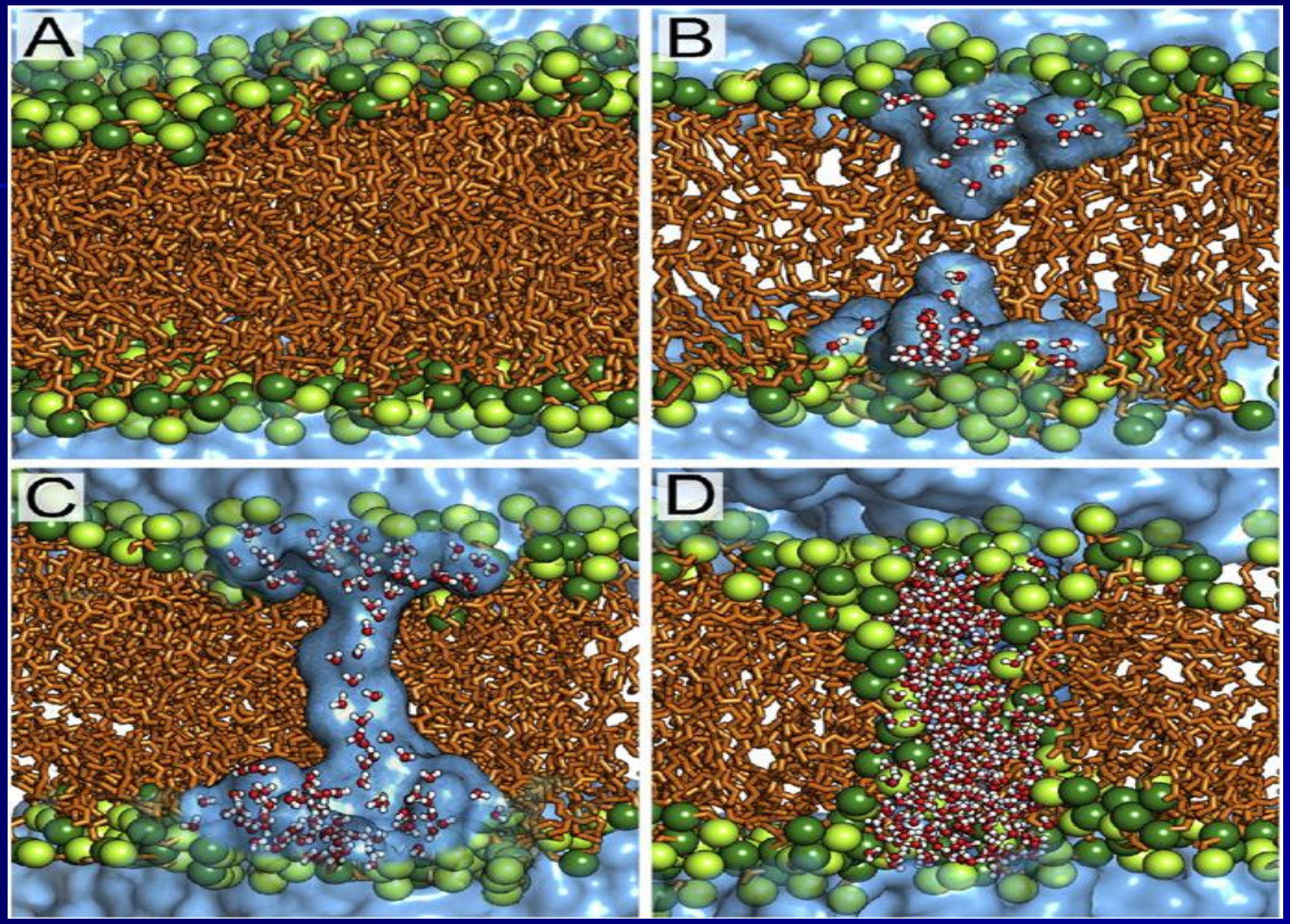
Электрогенотерапия

Электрохимиотерапия

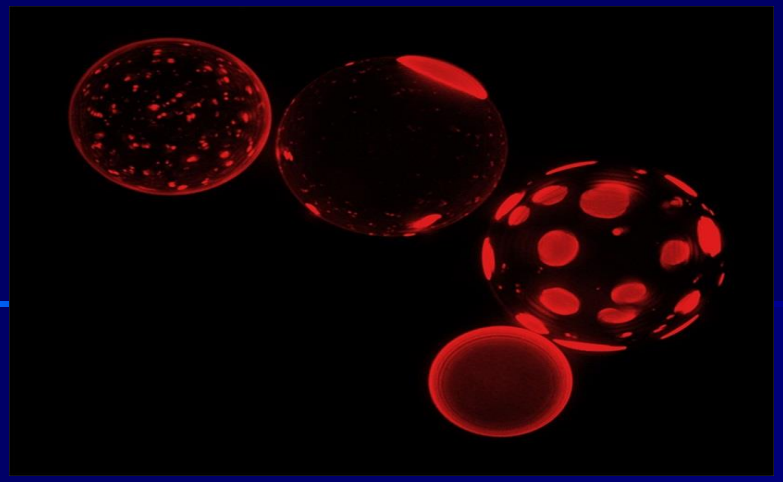
Механизм возникновения нанопор



Механизм возникновения нанопор

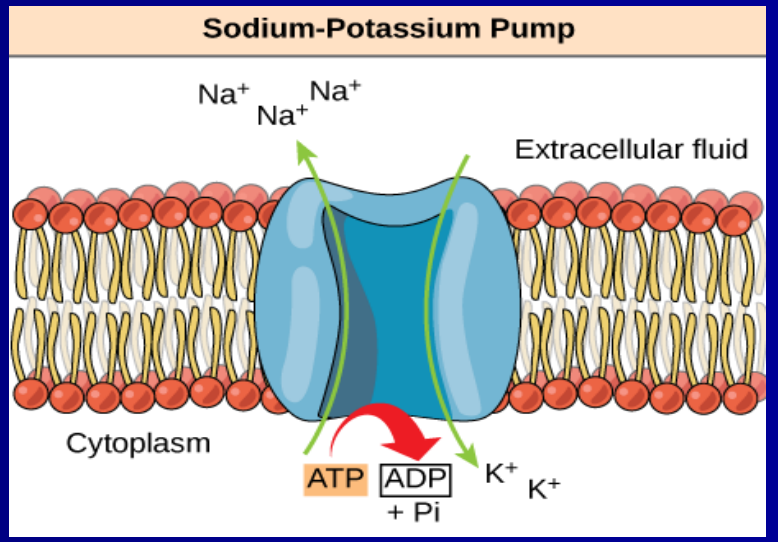


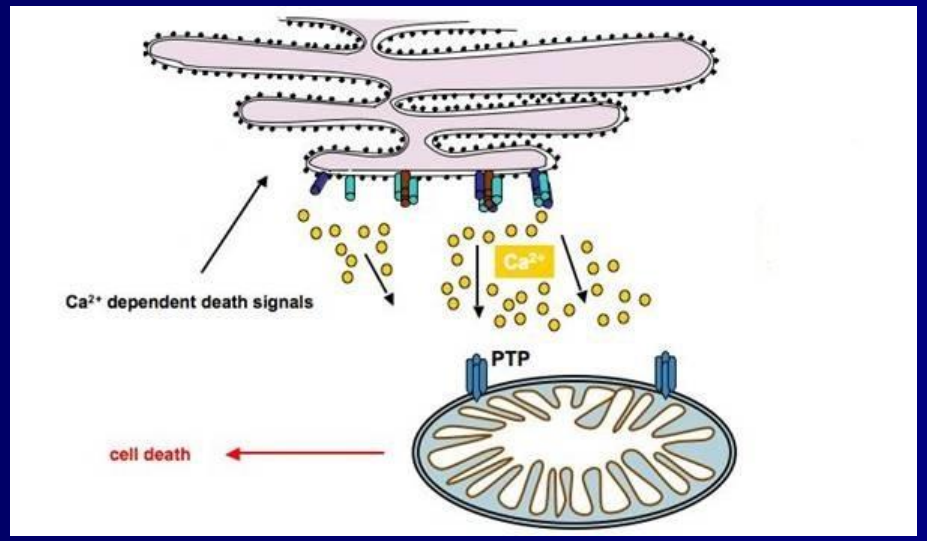
Возможные механизмы клеточной гибели



1. Непосредственное повреждение мембраны при возникновении суперкрупных критичных пор

2. Повреждение мембран при нарушении колоидно-осмотического равновесия вследствие необратимых изменений концентраций ионов, проникающих через множество стабильных нанопор (биохимический арест)





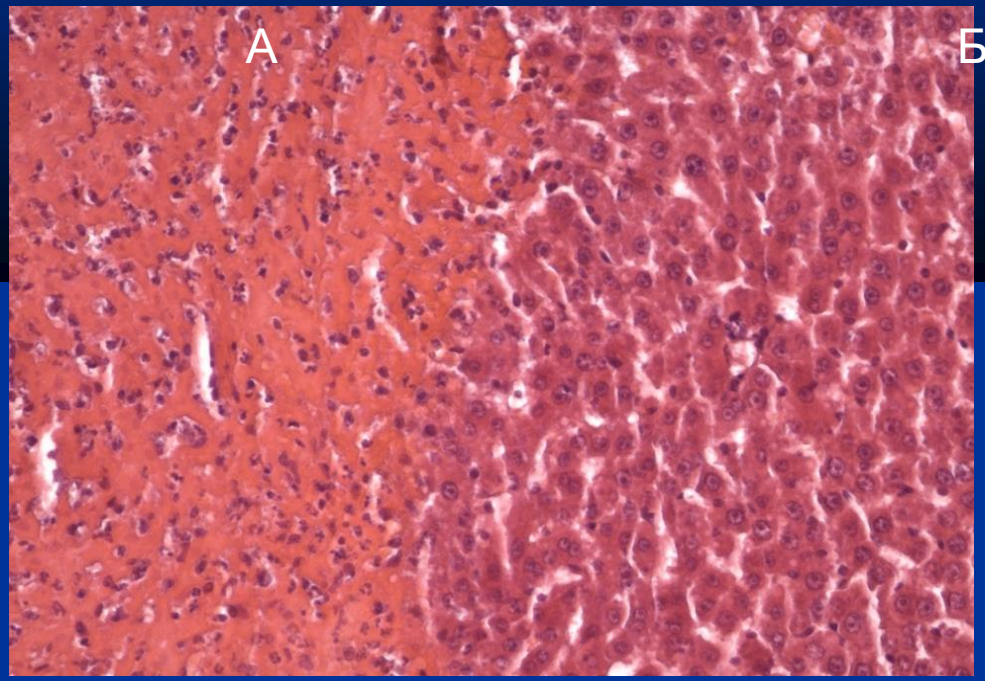
3 митохондриально индуцированный

Отличительные особенности необратимой электропорации

- Отсутствие термического компонента
- Возникновение новых клеток на месте погибших в результате апоптоза, в то время как при других методах локального воздействия возникает обширный некроз с замещением соединительной тканью
- Серьезным преимуществом является незаинтересованность тубулярных структур. Сохраняет критические структуры, такие как сосуды и протоки.
- Преодолевает эффект «радиатора».
- Минимальные проявления болевого синдрома в послеоперационном периоде
- Совместимый и постоянный мониторинг с помощью КТ / УЗИ
- Не препятствует другим методам лечения. Может потенцировать химиотерапию

Результаты исследований

Необратимой электропорации в эксперименте



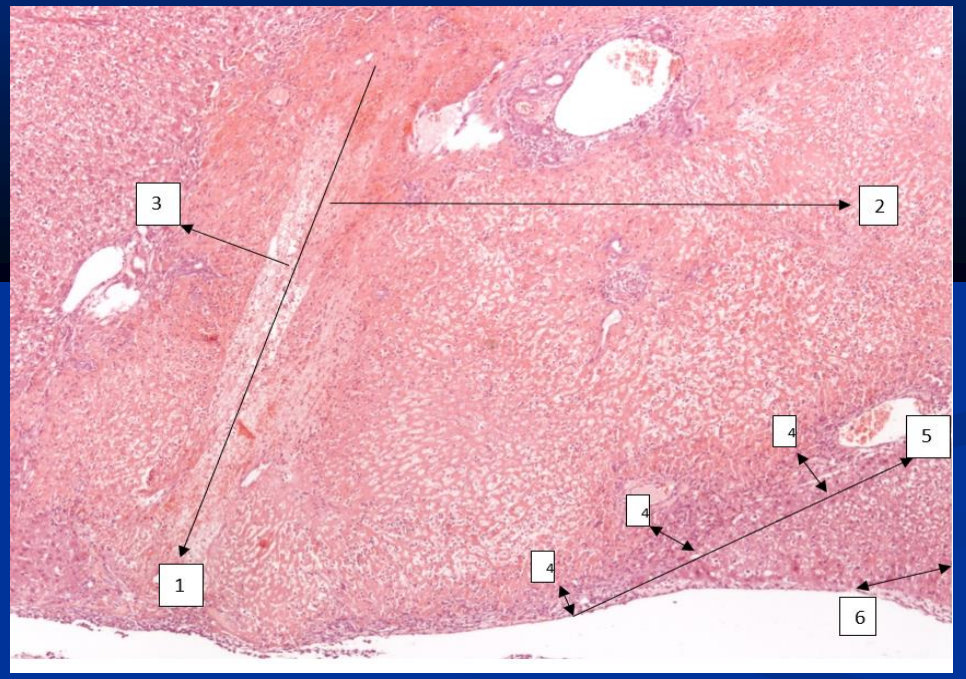
Печень. Окраска гематоксилином и эозином, х 200,

В 1000 В/см.

А - зона абляции (необратимой электропорации);

Б - неизмененная ткань печени

Наблюдается четкая граница раздела между аблированной тканью и нормальной тканью печени

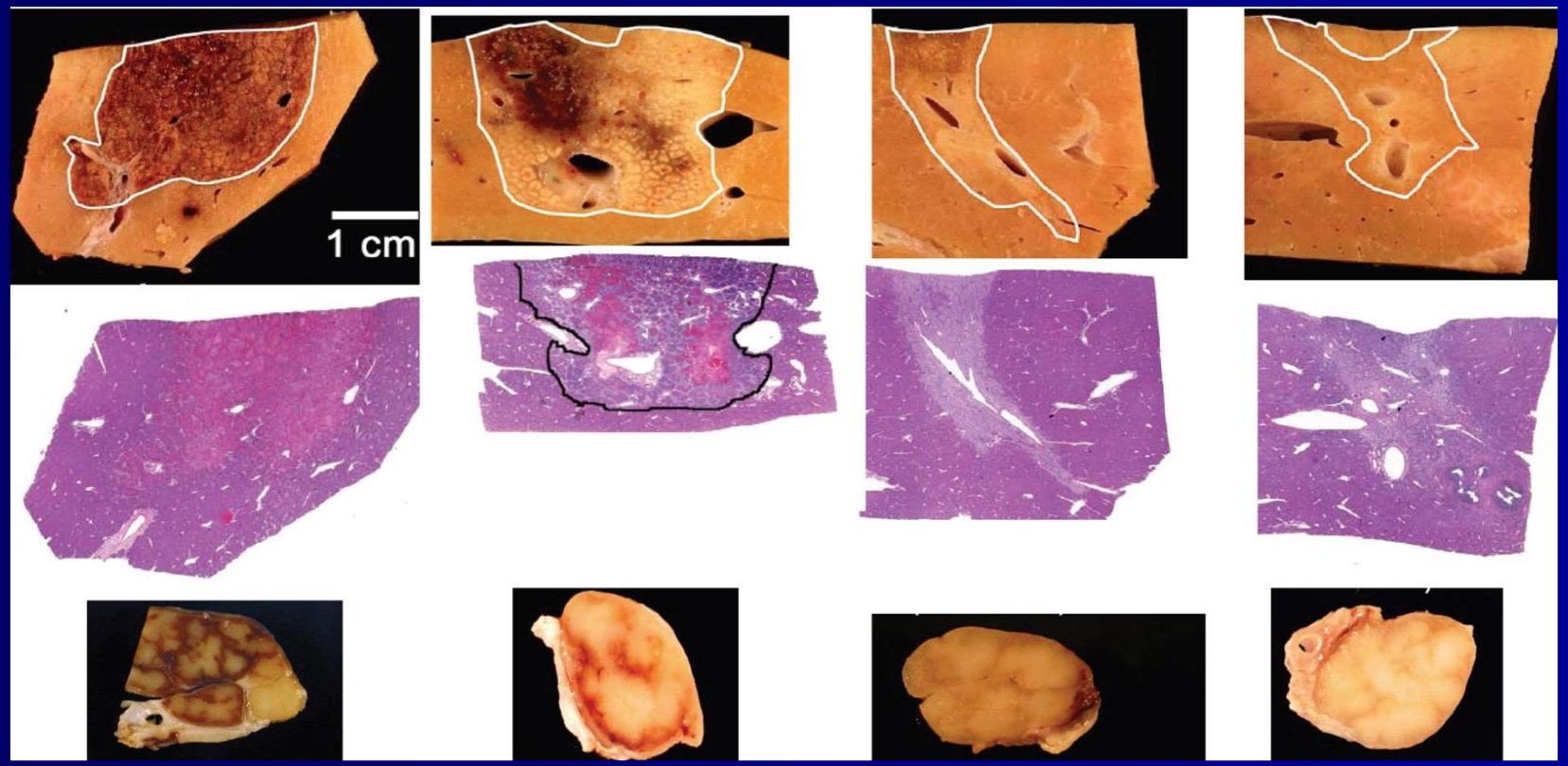


Печень. Окраска гематоксилин эозин, х 40,Е 1000 В/см.

1 - трек от электрода; 2 - направление до 2-го электрода (зона коагуляционного некроза и порации); 3 - зона коагуляционного некроза (электропорации) в направлении от электрода на периферию; 4 - лимфо-лейкоцитарная инфильтрация; 5 - область между некрозом и электропорацией; 6 - область восстановления нормальной структуры балок.

Эффекты необратимой электропорации

1 день	3 дня	7 дней	14 дней



- Репопуляция эндотелиальных клеток со 2 суток.
- Репопуляция гладкомышечных клеток в течение 2 недель.

Внешний вид приборов необратимой электропорации

Система Нанонож совмещенная с кардиомонитором



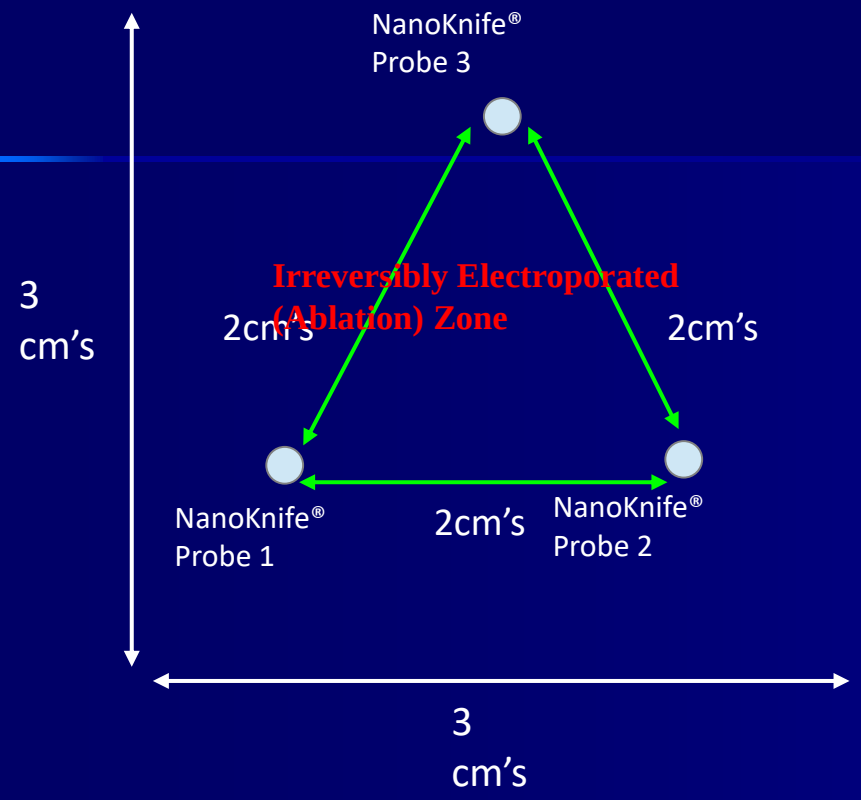


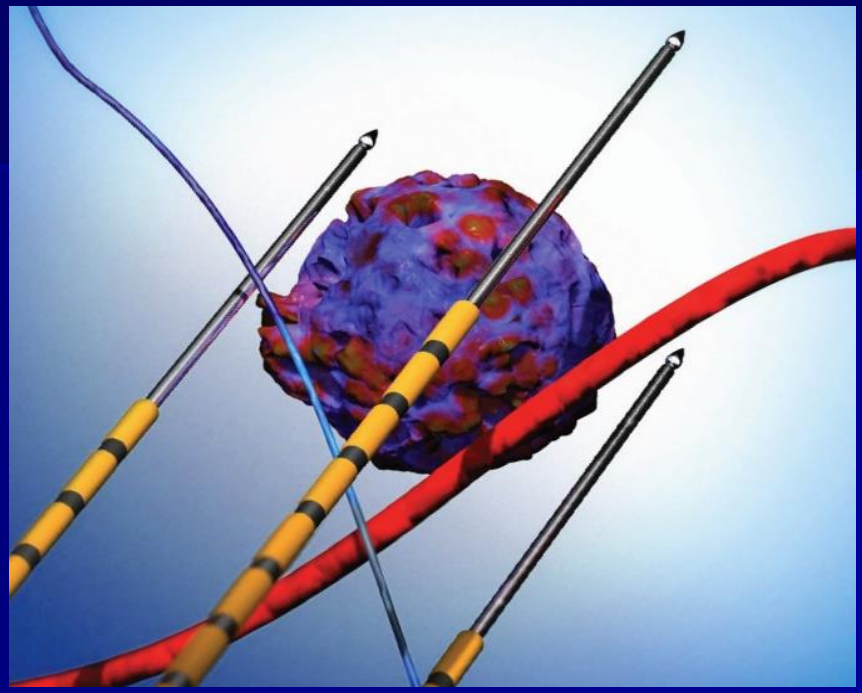


Cliniporator® *VITAE*



Модель процедуры необратимой электропорации



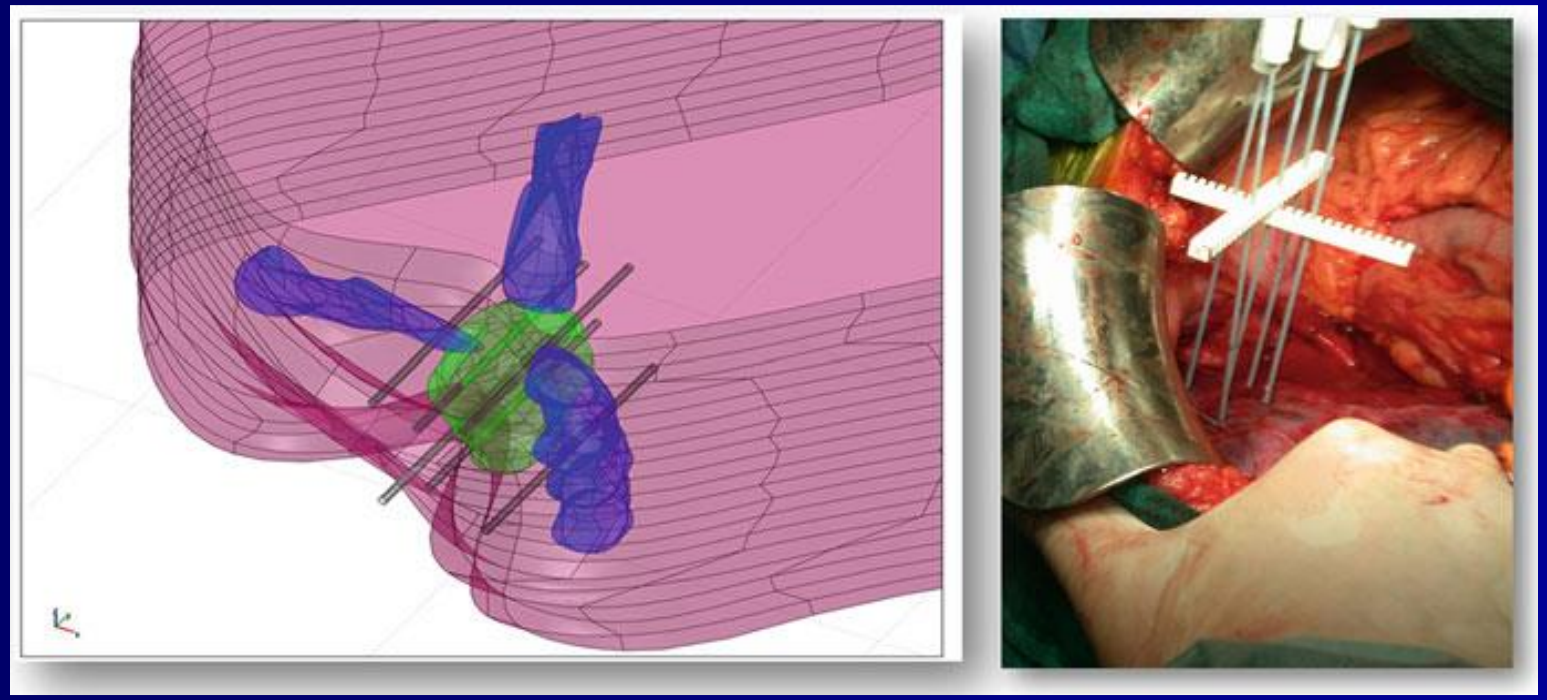


* Между двумя электродами проводится 90 импульсов напряженностью до 1500 Вольт/см длительностью 70 микросекунд. Силой тока до 30 Ампер.

* Одномоментно может быть использовано до 6 электродов. Диаметр иглы 19 Gauge. Максимальное расстояние между 2 иглами 2 см.

* Контроль процедуры посредством программного обеспечения

Предоперационное планирование



Планируемое (левое) и фактическое (правое) положение электродов, связанных с положением метастаза в печени

Prof. Panchenkov D. N., M.D., PhD., Head of the laboratory of minimally invasive surgery of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (from the personal archive)

Возможный оперативный доступ

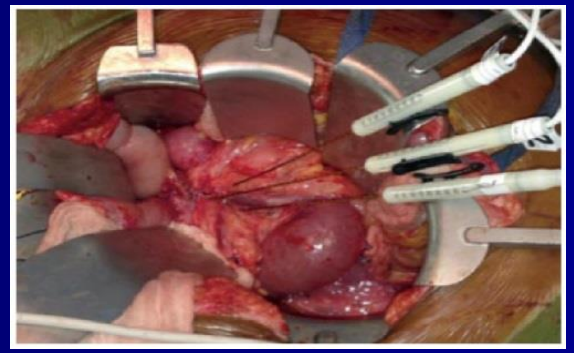
- Чрезкожный доступ под УЗИ и КТ контролем



- Под лапароскопическим контролем

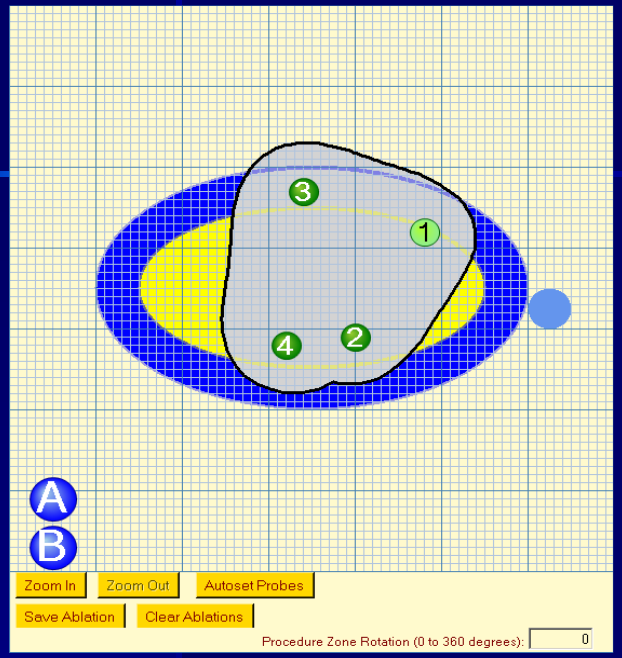


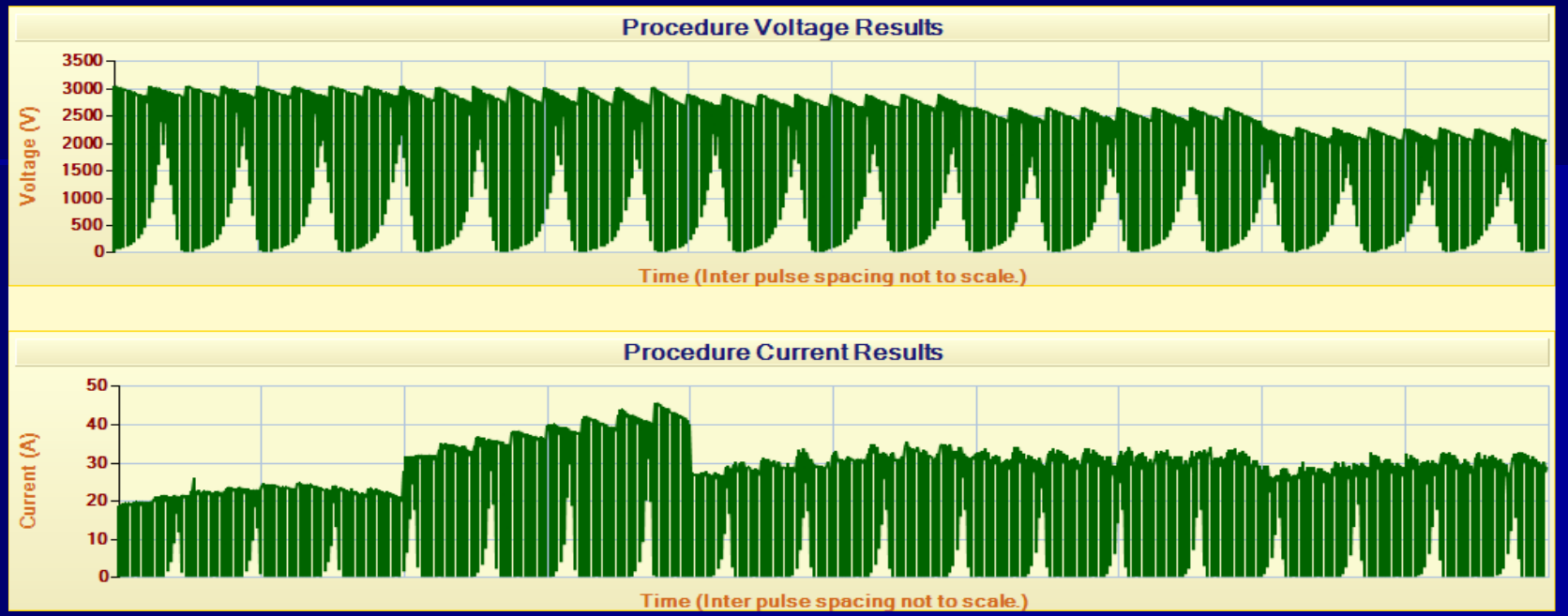
- Лапаротомия



Prof. Panchenkov D. N., M.D., PhD., Head of the laboratory of minimally invasive surgery of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (from the personal archive)

Процедура необратимой электропорации





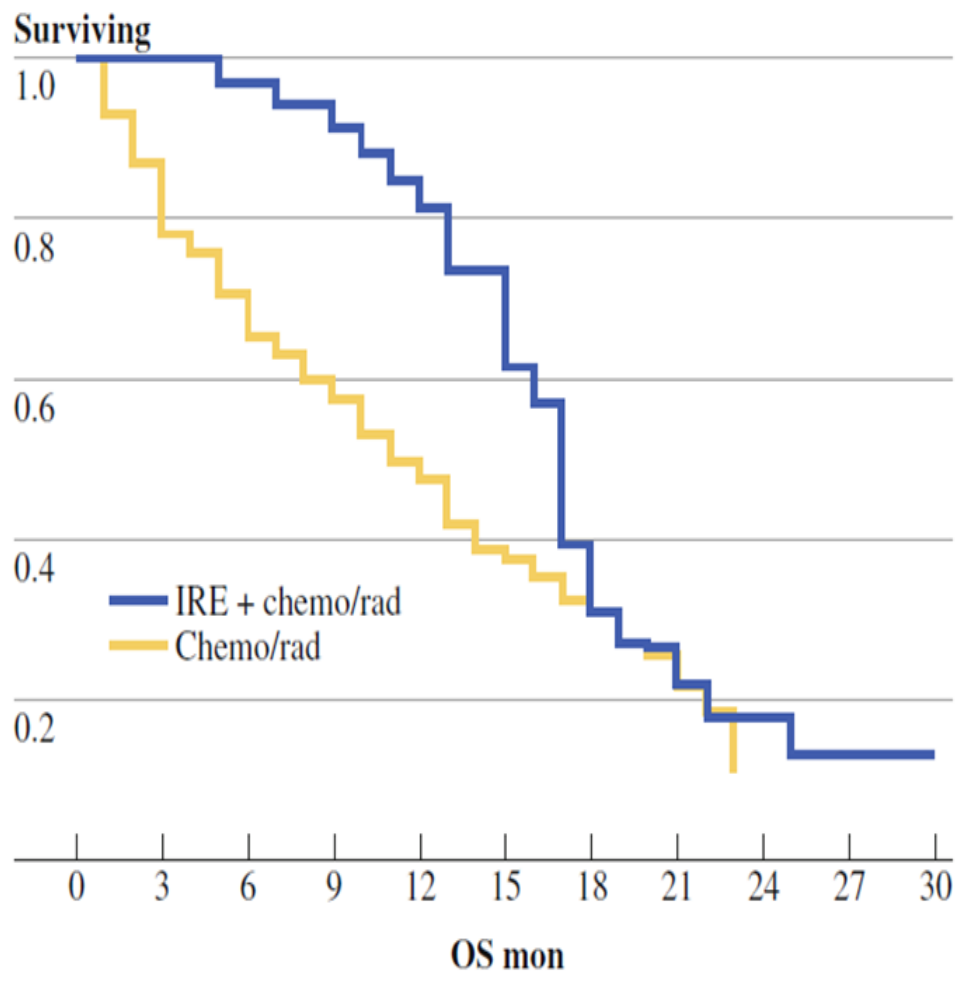
	Probe +	Probe -	Initial Voltage	Voltage	Pulse Length	Num Pulses	Total Pulses Delivered	Status
▶	2	3	3000	3000	90	80	80	Completed
	4	1	3000	3000	90	80	80	Completed
	3	4	2850	2850	90	80	80	Completed
	1	3	2625	2625	90	80	80	Completed
	1	2	2250	2250	90	80	80	Completed

IRE PROCEDURE SUMMARY (1 of 6)

Probes		Probe Spacing (cm)	Volt	Pulse Length	Number of Pulses
4	1	2.1	3000	90	10
2	3	1.9	2850	90	10
3	4	1.9	2850	90	10
1	2	1.5	2250	90	10
1	3	1.5	2250	90	10
2	4	0.8	1200	90	10

Prof. Panchenkov D. N., M.D., PhD., Head of the laboratory of minimally invasive surgery of A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (from the personal archive)

Мировой опыт



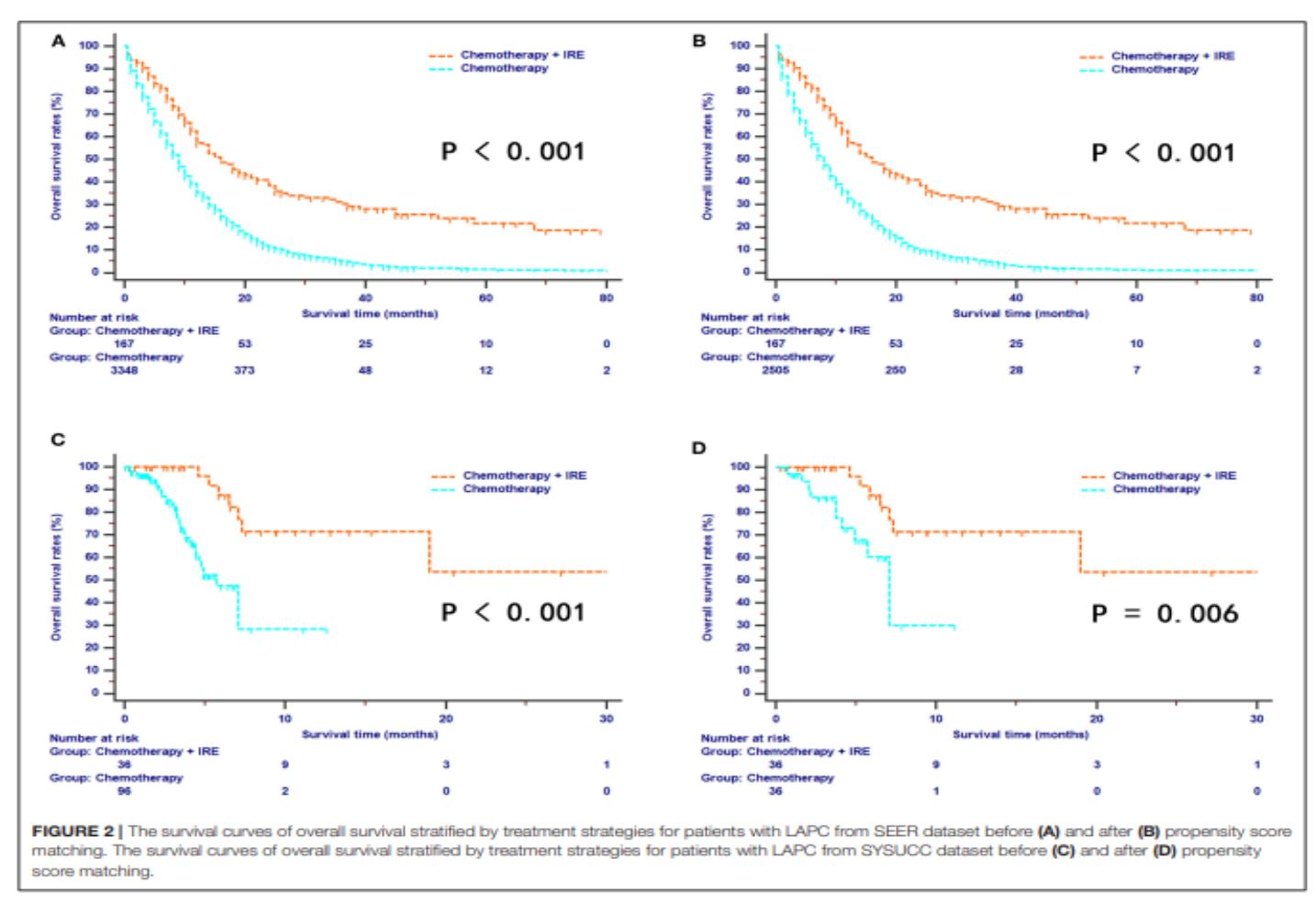


FIGURE 2 | The survival curves of overall survival stratified by treatment strategies for patients with LAPC from SEER dataset before **(A)** and after **(B)** propensity score matching. The survival curves of overall survival stratified by treatment strategies for patients with LAPC from SYSUCC dataset before **(C)** and after **(D)** propensity score matching.

* Выживаемость без локального прогрессирования (14 против 6 месяцев, P = 0,01)

* Выживаемость без отдаленного прогрессирования (15 против 9 месяцев, p = 0,02)

* Общая выживаемость (24,9 против 13 месяцев, p = 0,03).

Martin et al., Journa of Surgical Oncology Volume 114, Issue 7, pages 865–871, December 1, 2016

He C, Huang X, Zhang Y, Cai Z, Lin X and Li S (2020)
Comparison of Survival Between Irreversible Electroporation Followed by Chemotherapy and Chemotherapy Alone for Locally Advanced Pancreatic Cancer. Front. Oncol. 10:6. doi: 10.3389/fonc.2020.00006

Собственный опыт



- 32 пациента с местнораспространенным раком поджелудочной железы cT4N0 (1) M0, с вовлечением ВБА, ЧС
- размер опухоли не более 5 см
- 27 - лапаротомия
- 3 – чрескожный доступ
- 2 - лапароскопический
- Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологически
- диагноз основывался на результатах комплексного обследования в специализированной клинике

Результат применения необратимой электропорации у пациентов с местнораспространенным раком поджелудочной железы в сочетании с химиотерапией



Период наблюдения составил 29 месяцев

Выживаемость без локального прогрессирования в группах НЭ+ПХТ и ПХТ составила 12 и 6 мес соответственно (p = 0,01)

Выживаемость без отдаленного прогрессирования в группах НЭ+ПХТ и ПХТ – 14 и 8 мес соответственно (p = 0,07)

Медиана общей выживаемости в группах НЭ+ПХТ и ПХТ, 18 и 11 мес соответственно (p = 0,03), в сравнении с группой стандартной химиотерапии.



Действующий прототип



Патенты



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2738572

Устройство для электропорации

Патентообладатели: *Федеральное государственное бюдже образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологи университет имени А.И. Евдокимова" Министерст здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО М им. А.И. Евдокимова Минздрава России) (RU), Обще ограниченной ответственностью "Элсим" (ООО "Э (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2020112509
Приоритет изобретения 27 марта 2020 г.
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 14 декабря 2020 г.
Срок действия исключительного права на изобретение истекает 27 марта 2040 г.

Руководитель Федеральной слу по интеллектуальной собствен



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2711511

Устройство для электропорации

Патентообладатели: *Общество с ограниченной ответственностью "Элсим" (RU), Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России) (RU)*

Авторы: *см. на обороте*

Заявка № 2018145200
Приоритет изобретения 19 декабря 2018 г.
Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 17 января 2020 г.
Срок действия исключительного права на изобретение истекает 19 декабря 2038 г.

Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы локальной деструкции в лечении пациентов с нерезектабельными опухолями поджелудочной железы

Расширяют возможности онкологов

Требуют предоперационного планирования мультидисциплинарной командой

Способствуют увеличению продолжительности жизни и повышению ее качества.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!