

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

Факултет „Медицина”

КАТЕДРА „ПРОПЕДЕВТИКА НА ХИРУРГИЧЕСКИТЕ БОЛЕСТИ”

Д-р Хюлия Ерджанова Ферадова

***ПРОУЧВАНЕ НА ПРОМЯНАТА НА КАЧЕСТВОТО НА ЖИВОТ
ПРИ ПАЦИЕНТИ С АВАНСИРАЛ КАРЦИНОМ НА
ПАНКРЕАСА, ЛЕКУВАНИ ЧРЕЗ ФОКУСИРАНА
УЛТРАЗВУКОВА ХИРУРГИЯ***

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР”

Научен ръководител:

Доц. д-р Добромир Димитров, д.м.

Плевен, 2020

Дисертационният труд е разработен върху 145 страници и съдържа 29 фигури, 7 таблици и 6 приложения. Библиографският списък съдържа 167 заглавия.

Авторът е докторант към катедра „Пропedeutика на хирургическите болести“ и работи като асистент в катедра „Хирургически болести“ към Факултет „Медицина“, Медицински университет - Плевен.

Дисертационният труд е насочен за защита от Разширен катедрен съвет на катедра „Пропedeutика на хирургическите болести“ към Факултет „Медицина“, Медицински университет – Плевен и въз основа на Заповед № 918/13.05.2020г от Ректора на МУ – Плевен.

Състав на Научното жури

Председател: Чл.-кор. проф. д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н.

Членове:

1. Чл.-кор. проф. д-р Григор Ангелов Горчев, д.м.н. - рецензент
2. Проф. д-р Румен Любенов Пандев, д.м. - рецензент
3. Доц. д-р Добромир Димитров Димитров, д.м.
4. Доц. д-р Свилен Иванов Маслянков, д.м.
5. Доц. д-р Антон Йорданов Тонев, д.м.

Резервни членове:

Проф. д-р Ташко Стефанов Делийски, д.м.н.

Проф. д-р Никола Йорданов Колев, д.м.н.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на

17.09.2020г. от 13:00 часа в зала „Гален“ на МУ- Плевен.

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ-Плевен: www.mu-pleven.bg.

СЪДЪРЖАНИЕ:

I.	Въведение.....	7
II.	Цел и задачи.....	9
III.	Материали и методи	10
	1. Дизайн на проучването.....	10
	2. Обект на проучването.....	10
	3. Стандартни методи на проучването.....	13
	4. Нестандартни методи на проучването.....	16
	1. HIFU – аблация.....	16
	2. Инструменти на EORTC.....	23
	3. VAS и NRS.....	25
IV.	Резултати.....	25
V.	Дискусия.....	42
VI.	Изводи.....	51
VII.	Приноси.....	52
VIII.	Приложения.....	54
IX.	Научни съобщения и публикации, свързани с дисертацията.....	66

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

5-ФУ - 5-флуороурацил

AJCC - American Joint Committee on Cancer

ASCO - American Society of Clinical Oncology

BMI - Body Mass Index

ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ESAS - Edmonton Symptom Assessment System

FACT - Functional Assessment of Cancer Therapy

FDA - Food and Drug Administration

GSRS - Gastrointestinal Symptom Rating Scale

HIFU - High-Intensity Focused Ultrasound

IRE - Irreversible Electroporation

KPS - Karnofsky Performance Status

MDASI - MD Anderson Symptom Inventory

MWA - Microwave Ablation

NPV - Non-perfusion volume

NRS - Numeric Rating Score

PDT - Photodynamic Therapy

RFA - Radiofrequency Ablation

SF-36 - 36-Item Short Form Survey

UICC - Union for International Cancer Control

VAS - Visual Analogue Scale

VR – Volume Reduction

ГЗС - глобален здравен статус

ГИТ - гастроинтестинален тракт

ЕРХПГ - ендоскопската ретроградната холангиопанкреатография

КЖ - качество на живот

КТ - компютърна томография

ЛАРП – локално авансирал рак на панкреаса

МРТ - магнитно-резонансна томография

НСПВС - нестероидни противовъзпалителни средства

ПЕТ-КТ - позитронно-емисионната компютърна томография

СЗО - Световна здравна организация

УЗВ - ултразвук

ФУХ - фокусирана ултразвукова хирургия

I. Въведение

Аденокарциномът на панкреаса е социално значимо заболяване, което остава истинско предизвикателство за съвременната онкология и онкологична хирургия. Той заема 12-то място в списъка на най-често срещаните ракови заболявания в световен мащаб и е седмата водеща причина за смърт от рак по света. Броят на регистрираните нови случаи на рак на панкреаса в България през 2015г е 1171, като повечето от тези болни са с вече локално авансирало (III стадий) - 10,6%, и метастатично заболяване (IV стадий) - 41,5%.

Към момента на диагностицирането на заболяването едва 20 % от болните са подходящи за хирургична резекция на панкреаса, която е единственото потенциално куративно лечение към момента. Дори при тези болни 5-годишната преживяемост не надвишава 15-20%. Поради липсата на специфични ранни симптоми около 80% от пациентите се диагностицират във вече неоперабилен стадий на заболяването с очаквана преживяемост от едва 3-4 месеца при системно авансиралите и 6-10 месеца при локално авансиралите случаи. За тези болни стандартът на лечение включва палиативна химиотерапия и лъчехимиотерапия, но с полза за преживяемостта от 2-3 месеца. Освен това едва една трета от болните отговарят на лечението. По-новите комбинирани терапии са с обещаващи клинични резултати, но с високи нива на токсичност.

Характерно за болните с авансирал рак на панкреаса е силно влошеното качество на живот. Коремната болка, която трудно се повлиява от консервативно лечение, е може би най-честият и изтощителен симптом и заедно със значителната загуба на тегло и умората причинява силно безпокойство и депресия при повечето пациенти. В хода на заболяването жлъчната и чревната обструкция или панкреатичната недостатъчност с диария и повръщане допълват

клиничната картина. Палиативните грижи за тези болни са от ключово значение. Търсенето в посока на по-малко инвазивни терапии и такива с по-малко странични ефекти, които допълнително влошават качеството на живот в условията на палиация, става все по-голямо.

През последните години това търсене доведе до развитието на различни аблационни техники за физическа деструкция на тумора: радиочестотна аблация, необратима електропорация, стереотактична радиационна терапия, Йод-125 и Йод-125-криохирургия, фотодинамична терапия, микровълнова аблация и др. Все още обаче тези техники са в процес на проучване най-вече по отношение на тяхната целесъобразност и безопасност в използването им при толкова напреднали случаи на панкреатичен карцином.

Терапията с фокусиран ултразвук с висока интензивност (HIFU) или наричана още фокусирана ултразвукова хирургия е авангарден метод за неинвазивна екстракорпорална аблация с нарастваща популярност към настоящия момент. Клиничният ни опит с приложението за първи път в Източна Европа на фокусирана ултразвукова хирургия при лечението на пациенти с авансирал рак на панкреаса ни даде възможност да проучим и вземем отношение по следните проблемни въпроси:

1. Безопасност на фокусираната ултразвукова хирургия за лечение на авансирани случаи на рак на панкреаса
2. Клинична ефективност на ФУХ при локалния туморен контрол при авансирани случаи на рак на панкреаса
3. Влияние на ФУХ върху болката и различните параметри на качеството на живот на пациенти с авансирал рак на панкреаса

4. Оценяване чрез валидирани инструменти на различните параметри на качеството на живот на пациенти с авансирал рак на панкреаса преди и след ФУХ

II. Цел и задачи на дисертационния труд

1. Цел на проучването

Целта на проучването е да се проследят и оценят клиничната ефективност и безопасността на фокусираната ултразвукова хирургия, както и влиянието ѝ върху различни компоненти на качеството на живот при пациенти с авансирал карцином на панкреаса, лекувани чрез нея.

2. Задачи на проучването

Задача 1. Да изготвим алгоритъм за подбор на пациенти, подходящи за лечение с фокусирана ултразвукова хирургия

Задача 2. Да проучим сигурността и безопасността на фокусираната ултразвукова хирургия при лечение на пациенти с авансирал карцином на панкреаса

Задача 3. Да проучим клиничната ефективност на фокусираната ултразвукова хирургия върху локалния туморен контрол при пациенти с авансирал рак на панкреаса

Задача 4. Да проучим влиянието на фокусираната ултразвукова хирургия върху болковия синдром при пациенти с авансирал рак на панкреаса

Задача 5. Да проучим промяната в различни компоненти на качеството на живот при пациенти с авансирал карцином на панкреаса, лекувани с фокусирана ултразвукова хирургия, чрез използването на валидирани инструменти

III. Материали и методи

1. Дизайн на проучването

Дисертационният труд е разработен на базата на 3-годишно едноцентрово проспективно проучване, като дизайнът на проучването, формата за информирано съгласие и използваните диагностични и оценъчни инструменти са предварително одобрени от Комисията по етика на научно-изследователската дейност при Медицински университет – Плевен. [Приложение № 1] Проучването е проведено в съответствие с изискванията на Декларацията от Хелзинки и правилата за добра клинична практика

На всяко едно от изследваните лица бяха дадени подробни устни и писмени разяснения под формата на информационна брошура относно метода на лечение и провежданото проучване. [Приложение № 2] От всеки пациент беше получено писмено информирано съгласие за лечение с фокусирана ултразвукова хирургия и участие в настоящото проучване. [Приложение № 3]

2. Обект на проучването

В проучването бяха включени 30 души – мъже и жени над 18 г., български граждани, постъпили за лечение в ХАЙФУ- Център към УМБАЛ „Св. Марина” – Плевен в периода от януари 2013г до август 2016г. Пациентите бяха консултирани и одобрявани или отхвърляни за лечение с фокусирана ултразвукова хирургия от мултидисциплинарен екип, включващ хирург, образен диагностик и анестезиолог.

Дисертантът беше част от лекуващия екип на всички одобрени за ФУХ болни и участва активно в селекцията, подготовката, лечението и постоперативното проследяване на пациентите. Дисертантът започна работата си в екипа по разработването на дизайна и

инструментите на проучването, както и по одобрение на проучването от Етичната комисия към Медицински университет - Плевен още като студент в 5-ти курс.

2. 1. Критерии за включване

1. Аденокарцином на панкреаса, доказан хистологично от референтна патологична лаборатория
2. Пациенти с локално авансирало (III стадий) или системно авансирало (IV стадий) заболяване, които не са подходящи за радикално оперативно лечение. Изисква се решение на Онкологична комисия, че пациентът е преценен като неоперабилен и няма индикации за оперативно лечение.
3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status 0 – 2 или Karnofsky Performance Status (KPS) $\geq 70\%$
4. Пациенти без клинично изявен механичен иктер или лабораторна констелация за холестаза
5. Пациенти в IV стадий на заболяването със силен болков синдром, неповлияващ се от опиоидни аналгетици
6. Осъществени поне 3 курса химиотерапия преди аблацията
7. Пациент, преценен като неподходящ за радикална оперативна интервенция поради влошено общо състояние
8. Ясно видим при ултразвуково изследване панкреатичен тумор с достатъчно голям акустичен път до него
9. Очаквана преживяемост повече от 3 месеца
10. Подписано информирано съгласие за аблация с HIFU апарата

2.2. Критерии за изключване

1. Цикатрициални промени или адхезии по хода на акустичния път на ултразвука, които затрудняват визуализацията на тумора

2. Пациент след лъчелечение в доза над 45GY
3. Напълно прекъснати, под 30% редукция или тромбоза на горни мезентериални съдове
4. Калцификация на съдовете
5. Механичен иктер или стеноза по хода на гастроинтестиналния тракт
6. Установена по време на прегледа нелекувана инфекция
7. Кървене от гастроинтестиналния тракт
8. Неконтролирани заболявания на сърдечно-съдовата система, чернодробна недостатъчност (Child -Pugh клас C), бъбречна дисфункция
9. Други противопоказания за обща анестезия

Алгоритъмът за включване на ФУХ в терапията на диагностицираните с авансирал карцином на панкреаса е показана на фигура №1.



Фигура № 1 Алгоритъм за селекция на болните за ФУХ

3. Стандартни методи на изследване

За проучването и проследяването на селектираните болни бяха използвани стандартни и нестандартни методи на изследване.

3.1. Клинична карта [Приложение № 4] – тя включва:

- **Демографски и клинични данни:** възраст и пол на болния; подробна анамнеза за заболяването, за придружаващите заболявания и рисковите фактори; локализация на тумора; резултати от биопсия с хистологична верификация на тумора от референтна патологична лаборатория; cTNM – клинично стадиране на заболяването, извършено съгласно критериите и препоръките на International Union Against Cancer (UICC), отразени в TNM класификацията на злокачествените заболявания; информация за проведеното към този момент лечение - химиотерапия, лъчетерапия и/или оперативно лечение.
- **Оценка по клинични скали**

При различни клинични проучвания за лечение на рака се използват стандартизирани критерии за оценка на това как болестта влияе върху ежедневните способности на пациента, т.нар. пърформанс статус или „ефективност“ на пациента. Скалите по ECOG и Karnofsky са два широко използвани метода за оценка на функционалното състояние на пациента по отношение на способността му да се грижи за себе си, ежедневните му дейности и физически способности. Тези скали се използват като начин за класифициране на пациентите според функционалното им увреждане за сравняване на ефективността на провежданите терапии и оценка на прогнозата на пациента.

3.2. Диагностични инструменти

- **Стандартни диагностични изследвания** и подготовка съобразно добрата медицинска практика след одобрение на пациентите за ФУХ в предоперативния период. Това включва: хематологични и

биохимични показатели; ЕКГ и консултация със специалист вътрешни болести; рентгенография на бял дроб и сърце; ехография на коремни органи; туморни маркери; специализирани консултации с ендокринолог, алерголог, гинеколог, уролог; предоперативна анестезиологична консултация.

- **Образни методи за селекция и проследяване на болните**

Преди ФУХ се осъществяваше симулативен преглед с конвенционална абдоминална ехография на Haifu® Model JC - Contrast-enhanced US (CEUS). Целта на прегледа беше да се установи дали има безопасен ултразвуков път до тумора, налични ли са цикатрикси от предходни операции и дали се визуализира ясно туморът. По време на прегледа се определяха големината и разположението на тумора, разстоянието до таргетната зона, а в режим на доплер скениране се маркираха образни анатомични ориентери (аорта, горна мезентериална артерия, далачна и портална вена и долна куха вена).

При всички болни беше осъществявано изследване с компютърна томография (КТ) на коремните органи с венозен контраст не по-рано от 1 месец преди ФУХ. До месец юли 2015г. контролните КТ изследвания бяха осъществявани в различни болнични заведения на регионален принцип. След тази дата при всички пациенти контролната КТ на коремни органи се извършваше в УМБАЛ „Св. Марина“ на 128-срез, мултидетекторен компютърен томограф Siemens Somatom Perspective с интравенозно инжектиране на 1,0- 1,5 мл/кг тегло контрастна материя (к.м.) Iomeron 350 мг/мл и 50 мл физиологичен разтвор, като е използвана техниката болус-тракинг и автоматичен инжектор. Скоростта на инжектиране беше средно 2, 5- 3 мл/сек. При всички пациенти се спазваше многофазов протокол на скениране, включващ: безконтрастна (нативна) фаза, артериална фаза

(на 15 сек. след инжектирането на к.м.), ранна портална или т. нар. панкреасна фаза (на 40-50 сек. след началото на инжектиране на контрастната материя с дебелина на среза 1, 5 мм) и късна портална или чернодробна фаза (на 70-80 сек., дебелина на среза 2,0 мм). Изследването беше осъществявано преди ФУХ, на 3-ти, 6-ти и 12-ти месец от проведената процедура. Оценката и интерпретацията на образите са извършваше от двама опитни и независими образни диагностиси на станция за софтуерен постпроцесинг SingoVia. Прилагани бяха и помощни мултипланарни и 3D- реконструкции.

3.3. Статистически методи

Обработката на данните и анализът на получените резултати от проучването, свързано с дисертационната работа, бяха извършени чрез статистическа програма SPSS for Windows 13.0.

А. Описателни методи и методи за оценка

1. Вариационен анализ на количествени променливи.
2. Честотен анализ на качествени променливи.
3. Графични изображения.

Б. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични - Т-тест за две независими извадки.
2. Непараметрични методи
 - 2.1. Методи на Колмогоров-Смирнов и Шапиро-Уилк.
 - 2.2. Метод хи-квадрат или точен тест на Фишер.

В. Корелационен анализ

1. Параметричен коефициент на линейна корелация – Пирсън;
2. Непараметричен коефициент на линейна корелация – Спирман.

Използваното от нас критично ниво на значимост е $\alpha = 0.05$.

4. Нестандартни методи

1. HIFU - аблация

1.1. Предоперативна подготовка

Пациентите спазваха тридневна диета, която постепенно изключваше всички храни до прием на течности. През първия ден се изключваха твърдите и газообразуващите храни, а в последния пациентът приемаше само течности като бульони, чай, вода, глюкозни разтвори. В деня преди процедурата се извършваше подготовка на червата с очистителни средства - 6 сашета Ендофалк в 3 литра вода, и клизми. Десет часа преди процедурата се прекратяваше приемът през устата. Чрез тази подготовка се намалява значително нивото на газове в гастроинтестиналния тракт. В противен случай газовете биха могли да екранират ултразвук и да са пречка за добрия образ по време на процедурата. Освен това при наличие на газове в стомаха и червата се увеличава рискът от перфорация на кухите органи поради улавянето на част от ултразвуковата енергия в тях.

1.2. Технически характеристики на HIFU апарата

В България се използва апаратът за ФУХ под ултразвуков контрол на системата JC USgHIFU (Chongqing Haifu Medical Technology Co. Ltd, Chongqing, Китай). Апаратът е одобрен и лицензиран за употреба в Европа, като отговаря на всички необходими изисквания. Процедурата се контролира в реално време чрез B-mode ултразвук. Това става чрез устройството за изображения DU3 US с 2.5-3.5 - MHz сонда (Esaote, Генуа, Италия), вградено в системата. [Фигура №2]



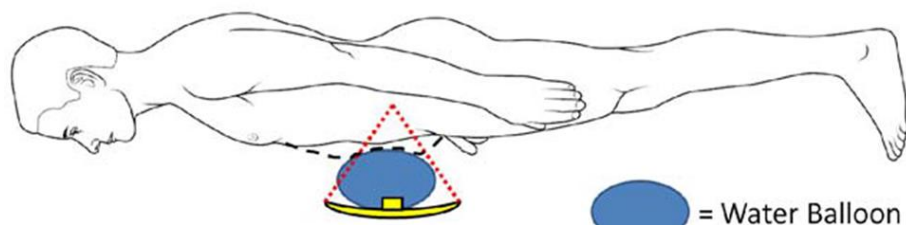
Фигура № 2 Системата JC USgHIFU, която включва 1. Централна конзола 2.Устройство за движение -у 3. Устройство за движение - иц 4. Интегриран трансдюсер за терапевтичен ултразвук 5. Четириизмерно устройство за движение 6. Терапевтична маса 7. Електрическо устройство и воден резервоар

Терапевтичният ултразвуков лъч се предава чрез керамичен трансдюсер с диаметър 12 см., работна честота 0,8 до 1,6 MHz и фокусно разстояние от 10-16 см.

1.3. Етапи на ХАЙФУ – процедурата

1. Подготовка на кожата на корема - непосредствено преди HIFU процедурата кожата се обръсва, почиства се с дегазирана вода за отстраняване на мазнините и се извършва дегазиране на кожата с вакуум помпа.
2. Обща анестезия или седация с цел да се предотврати чувството за дълбока висцерална болка и затопляне в коремната област, да се гарантират липсата на движение и да се минимизират дихателните екскурзии.
3. При пациентите с обща анестезия се поставят назогастрална сонда и уретрален катетър
4. Позициониране на пациента - пациентът се поставя в позиция по корем на аблационната маса на системата JC USgHIFU над аблационната HIFU сонда с трансдюсер под пациента и лъч,

насочен нагоре. [Фигура №3] Резервоар, съдържащ дегазирана вода, изпълва пространството между тялото и ултразвуковия трансдюсер, за да осигури чист акустичен път без никакви въздушни мехурчета. Специален силиконов балон с дегазирана вода се поставя допълнително между коремната стена и трансдюсера, за да измести червата, съдържащи определено количество газ, настрани от акустичния път. Различно количество дегазирана вода (400-700 мл) се използва за раздуване на балона в зависимост от индивидуалните нужди. Балонът се произвежда от Chongqing Haifu [HIFU] Tech Co, Ltd.

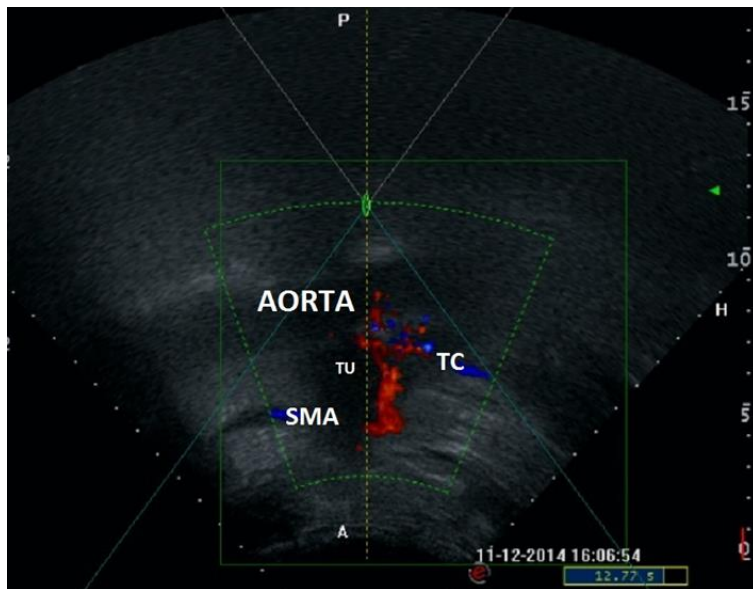


Фигура № 3 *Позициониране на пациента по корем на терапевтичната маса над терапевтичния трансдюсер*

5. След приключването на аблацията си прави охлаждане на кожата за 20-25 мин. Поставя се лед на мястото на аблацията и се включва венозен антибиотик за профилактика на инфекция на некротичните тъкани.

1.4. Техническо изпълнение

Туморът се визуализира с помощта на ултразвуковия преобразувател, като така се симулира терапевтичният план на поведение, който ще се следва по време на процедурата. Чрез Доплерово ултразвуково изследване се намират и определят важни анатомични образни ориентирни, като аорта, горна мезентериална артерия, лиенална и портална вена и вена кава инфериор, които служат за контрол на аблацията. [Фигура №4]



Фигура № 4 Ехографски образ на панкреатичния тумор и анатомичните ориентирни, маркирани преди началото на аблацията;

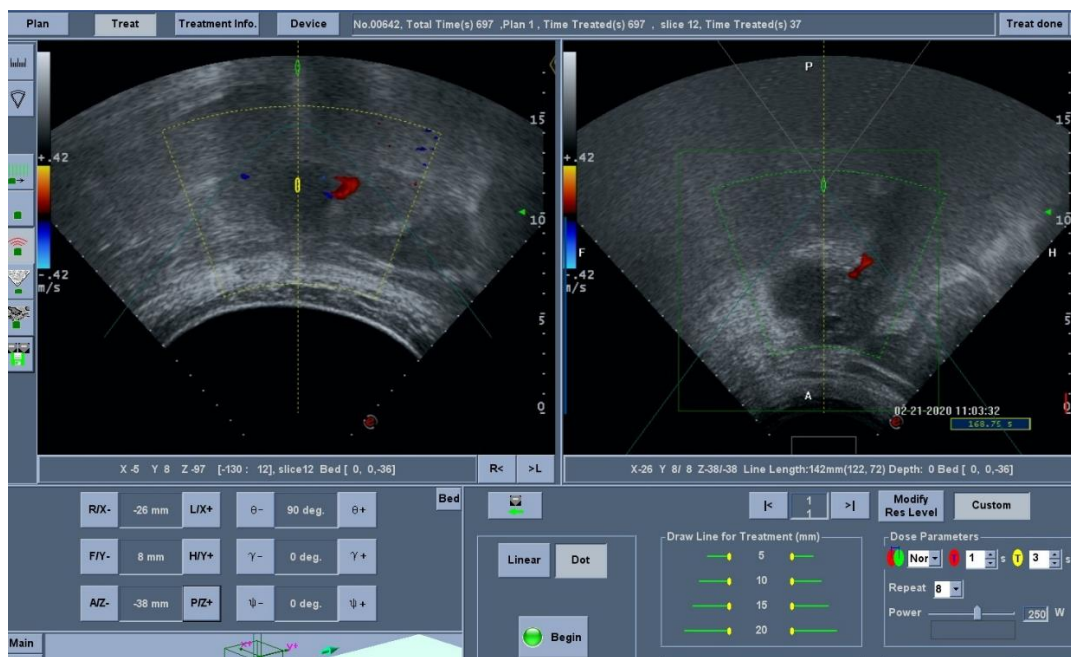
** SMA – Superior Mesenteric Artery, A – Aorta; Tc – truncus coeliacus*

Режим на сагитално ултразвуково сканиране се използва при първоначалното планиране и по време на самата процедура. Областта, която се аблатира, се маркира с помощта на анатомичните ориентирни и предварително се разделя на срезове под контрола на В - mode ултразвук в реално време. [Фигура №5]



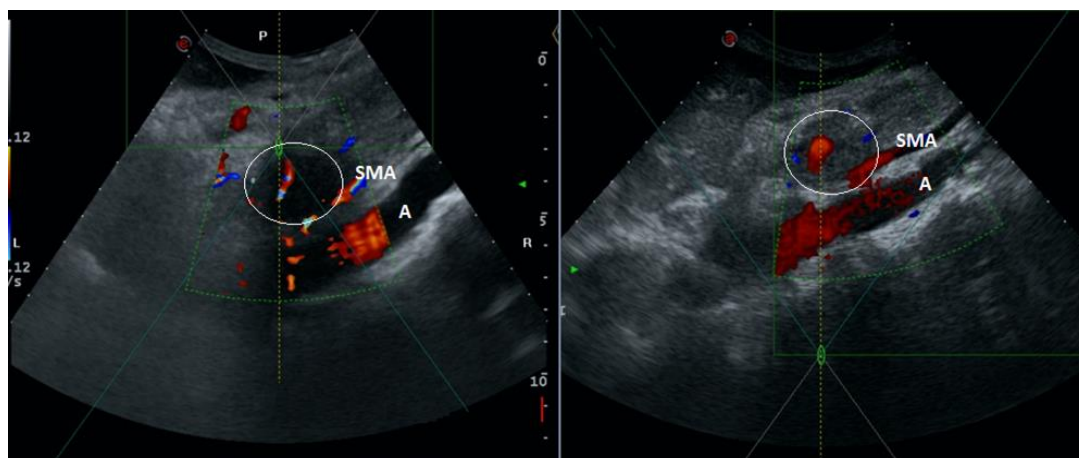
Фигура № 5 Образ на монитора от централната конзола, от която се извършва ехографски контрол на аблацията в реално време. Вдясно – хипоехогенна зона, която представлява ехографски образ на таргетната лезия. Вляво – срезовете, на които е разделена областта

Измерването, регистрирането и определянето на целите на аблацията се осъществява, като се синхронизира с образите от КТ. Ултразвуковата аблация се извършва по метода dot-line-slice-volume (в превод - точка-линия-срез-обем), докато се появят хиперехогенни промени в цялата прицелна тъкан. [Фигура №6]



Фигура № 6 Хиперехогенни промени по време на аблацията

Аблационните промени по време на ФУХ се изразяват в промяна в степените на сивата скала (Grey scale changes) в реално време. [Фигура №7]



Фигура № 7 Сравнение на ехографски образи преди и след аблация. Вляво ехографски образ на тумора и анатомичните ориентири преди началото на аблацията. Вдясно - хиперехогенни промени в тумора в

резултат на тъканна некроза, причинена от фокусираня високоинтензивен ултразвук

1.5. Специфични параметри

Времето за лечение е продължителността на процедурата от поставянето на пациента на масата до напускането му на залата за ФУХ.

Под соникация се разбира индивидуалното въвеждане на ултразвукова енергия, като при всяка соникация се третира строго определена част от таргетната тъкан. Времето за HIFU или т.нар. соникационно време в този смисъл е сумата от всички секунди експозиция на терапевтичния ултразвук или периодът от първия тестов изстрел до последния ултразвуков сигнал.

Средната мощност и общата енергия се изчисляват и записват от системата JC USgHIFU автоматично.

1.6. Следоперативно наблюдение

Жизнените показатели на пациентите се проследяват в продължение на най-малко 6 часа след третирането с HIFU, като се правят и контролни лабораторни изследвания, в това число и изследване на амилаза. Ранното раздвижване се препоръчва на всички пациенти, докато храненето става постепенно с преминаване от течности към твърди храни след възстановяване на чревния пасаж. Пациентите остават в болницата до пълно възстановяване и хранене. На пациентите се препоръчва да продължат с адювантна химиотерапия.

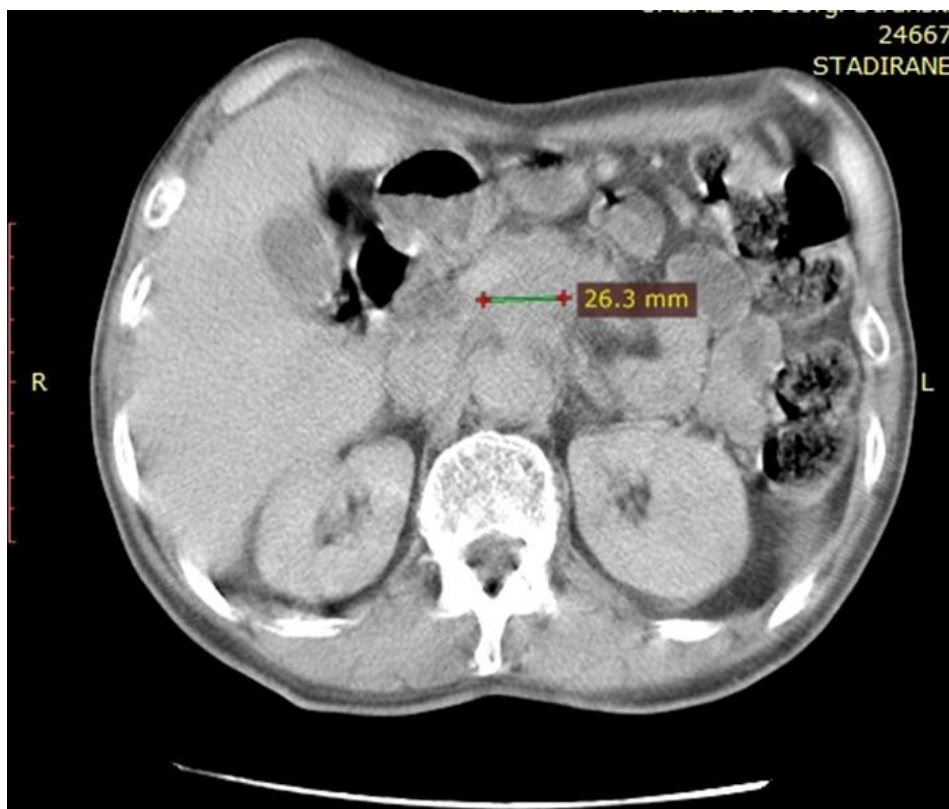
1.7. Усложнения

Пациентите се проследяват за усложнения до 30-ти ден след процедурата, като възникналите усложнения са записват според класификацията Clavien-Dindo. Това е стандартизирана система за регистриране на хирургически усложнения, при която тежестта на

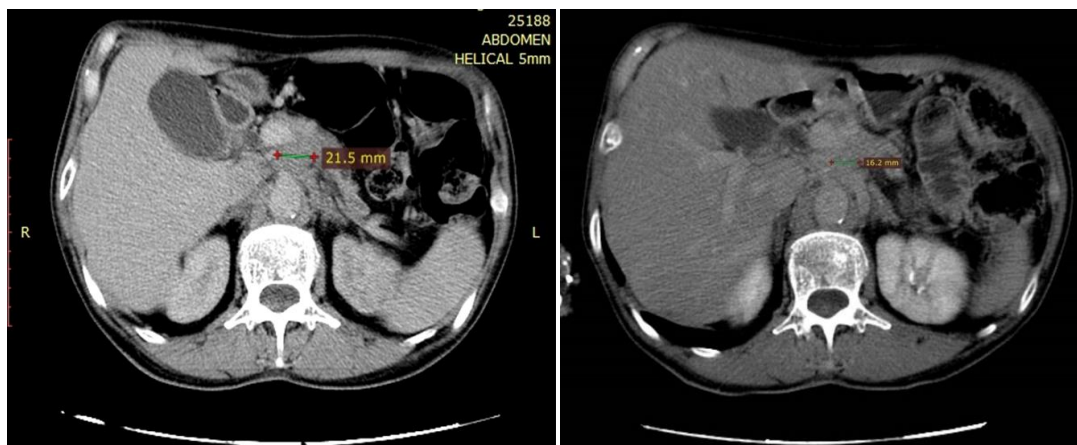
усложнението се определя от вида терапия, необходима за лечението му. Тази класификация описва 5 степени на усложнения, като I степен включва всяко отклонение от нормалния следоперативен курс без необходимост от фармакологично лечение или хирургични, ендоскопски и радиологични интервенции. Разрешените терапевтични схеми са: лекарства като антиеметици, антипиретици, аналгетици, диуретици, електролити и физиотерапия. Тази степен включва и инфекции на рани, третирани на легло. Последната V степен усложнение е смърт на пациента [34].

1.8. Следоперативно проследяване

Дългосрочното проследяване включва контраст-усилена компютърна томография на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец от HIFU терапията и включва както възникнали усложнения, така и намалението на обема на тумора. [Фигура №8][Фигура №9]



Фигура № 8 КТ образ на тумор на главата на панкреаса преди аблация



Фигура № 9 КТ образи на тумора след аблация – 1 месец след ФУХ (вляво) и 3 месеца след ФУХ (вдясно)

2. Инструменти на EORTC за оценка и проследяване на качеството на живот и болката при пациентите, подложени на ФУХ

За оценката и проследяването на качеството на живот и болката при пациентите, подложени на ФУХ, бяха използвани преведените на български език инструменти, утвърдени за анкетиране на пациенти от Европейската организация за изследване и лечение на рака EORTC - QLQ (European Organization for Research and Treatment of Cancer - Quality of life Group). Тези инструменти бяха предоставени за целите на проучването по съществуващо споразумение между Медицински университет - Плевен и EORTC. Инструментите бяха адаптирани в активното оценяване, динамичното наблюдение и контрол на ефекта от този високотехнологичен лечебен метод, което не беше правено в света до момента.

Въпросниците се попълваха самостоятелно и независимо от здравния персонал в началото на проучването, което задаваше изходното ниво на изследваните показатели, както и на първи, трети и шести месец след ФУХ.

За измерване на общото КЖ беше използван генеричният инструмент на EORTC QLQ-C30 версия 3.0, който е валидиран, рак-специфичен

инструмент, предназначен за клинични проучвания, а за измерване на специфичните промени - специализираният за панкреас инструмент на EORTC QLQ-PAN26. И двата инструмента са структурирани така, че всеки въпрос се оценява по четиристепенна ликертова скала – 1 – въобще не, 2 – малко, 3 – доста, 4 – много, с изключение на въпросите, свързани с Глобален здравен статус, където възможните степени са от 0 до 7. Отговорите на въпросите бяха осреднявани и чрез линейна трансформация стандартизирани като резултат в точки от 0 – 100 според указанията, дадени от EORTC в техния официален наръчник [43, 47]. По-високият резултат означава висока степен на симптоматика (т.е. по-„лоша“, силна изява на симптомите) или високо (по-„добро/здравословно“) ниво на функциониране и по-добро глобално здраве.

2.1. QLQ-C30 version 3.0

Генеричен въпросник, оценяващ основно КЖ при всички пациенти с онкологична патология. [Приложение 5] Той включва:

- Функционални скали за оценка на пет функции: физически, ролеви, когнитивни, емоционални и социални
- Симптомни скали и самостоятелни въпроси за оценка на общо девет симптома: умора; гадене и повръщане; болка; диспнея; безсъние; загуба на апетит; запек; диария и финансови затруднения;
- Глобален здравен статус GHS / QoL.

2.2. QLQ-PAN26

Специализирана анкета за пациенти с панкреатична патология за изследване на специфични параметри на КЖ [38, 47]. [Приложение 6] Модулът включва 26 въпроса, които са разпределени в 7 скали, а 9 са самостоятелни. Те оценяват панкреатичната болка, промените хранителни навици, нарушенията в дефекационния ритъм,

чернодробни симптоми /сърбеж, иктер/, възприятието за собственото тяло, удовлетвореността от здравните грижи, сексуалната функция, усещането за бъдеща перспектива.

3. VAS и NRS

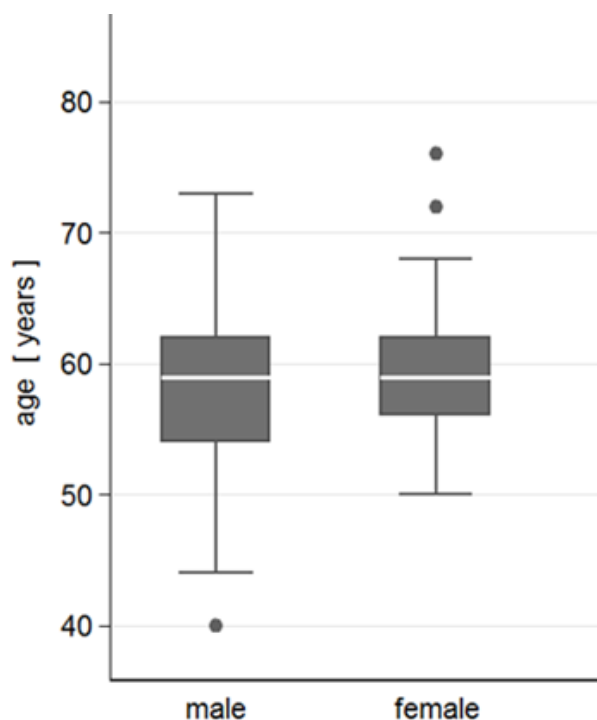
Визуална аналогова скала (VAS) е инструмент, който се опитва да измери характеристика или нагласа, за които се смята, че варират в континуум, т.е. непрекъснатата последователност от стойности и не могат лесно да бъдат директно измерени. Това е психометрична скала за отговор, която често се използва в епидемиологични и клинични изследвания за измерване на интензивността или честотата на различните симптоми [55].

Numeric rating score (NRS) е сегментирана числова версия на визуалната аналогова скала (VAS), която всъщност е цифрова оценъчна скала с оценки от 0 до 10. Чрез нея пациентът прави самооценка на болката, като 0 означава никаква болка, а 10 – най-силната възможна болка.

IV. Резултати

Резултати по Задача 1. Демографски и клинични характеристики на пациентите, одобрени за HIFU терапия

В проучването бяха включени 30 пациенти на средна възраст 59.2 ± 7.9 години, като най-младият беше на 40 г. към датата на аблацията, а най-възрастният - на 76 г. Разпределението по пол беше 17 мъже (56.7%) и 13 жени (43.3%), което е представено на Фигура №10.



Фигура № 10 *Разпределение на болните по пол и възраст*

Локализацията на тумора беше в главата на панкреаса при 12 пациенти (40% от проучваните), в тялото и/или опашката на панкреаса при 11 от тях (36.7%), глава/тяло на панкреаса - при 7 от пациентите (23.3%). [Фигура № 11].



Фигура № 11 *Разпределение според локализацията на тумора*

От селектираните за ФУХ болни 11 бяха с локално авансирал тумор (36.6%), 17 – системно авансирали с дисеминация в други органи (56.7%), а двама имаха рецидив на заболяването след операция по

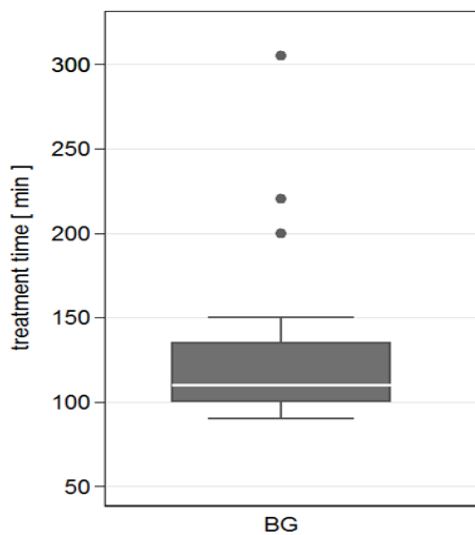
Whipple. Най - голям беше броят на пациентите с перитонеални и лимфни метастази - 13(43.3%), следвани от тези с чернодробни метастази – 12 (40%), най-малко бяха тези с белодробни метастази – 3 (10%). От всички болни 28 (93.3%) бяха с добър или с леко влошен пърформанс статус (ECOG 0 или 1), само 2 бяха оценени с ECOG 2. При 7 от пациентите имаше анамнеза за предишна коремна операция. Шест от болните постъпиха с поставен по-рано пластмасов или метален билиарен стент в резултат на обструктивен иктер. Двадесет и двама от пациентите (73.3%) бяха провеждали стандартна химиотерапия. Данните за демографските и клиничните характеристики на болните, одобрени за ФУХ, са представени в Таблица №1.

Таблица № 1 Демографски и клинични характеристики на пациентите, одобрени за HIFU терапия

<i>Параметри</i>	<i>Пациенти</i>
ECOG	
0	12 (40%)
1	16 (53.3%)
2	2 (6.7%)
Локализация на тумора	
Глава	12 (40%)
Тяло и/или опашка	11 (36.7%)
Глава и тяло	7 (23.3%)
UICC стадий на болестта	
Стадий III	11 (36.6%)
Стадий IV	17 (56.7%)
Рецидив след операция по Whipple	2 (6.7%)
Метастази	
Чернодробни	12 (40%)
Белодробни	3 (10%)
Перитонеални/ ЛВ	13 (43.3%)
Билиарен дренаж	
Метален стент	4 (13.3%)
Пластмасов стент	2 (6.7%)
Предшестваща терапия	
Химиотерапия	22 (73.3%)
Лъчетерапия	0
Хирургично лечение (Whipple)	2 (6.7%)
Палиативна хирургия	5 (16.7%)

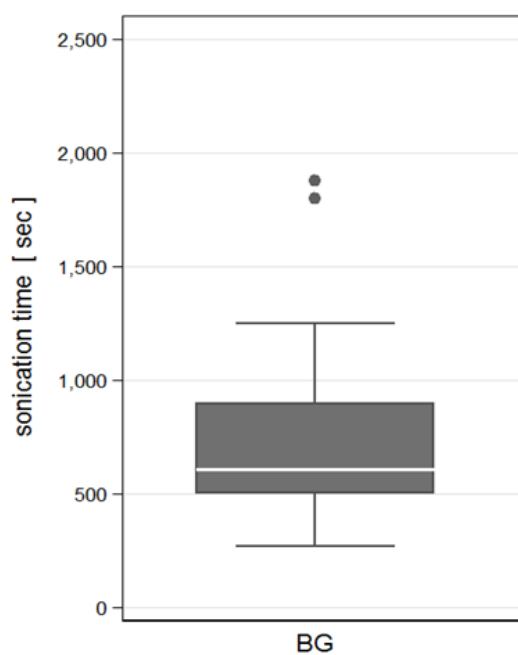
Резултати по Задача 2. Сигурност и безопасност на фокусираната ултразвукова хирургия при лечение на пациенти с авансирал карцином на панкреаса

Проучвайки данните от проведените HIFU процедури, установихме, че средното време за аблация е 125 мин. [Фигура №12]



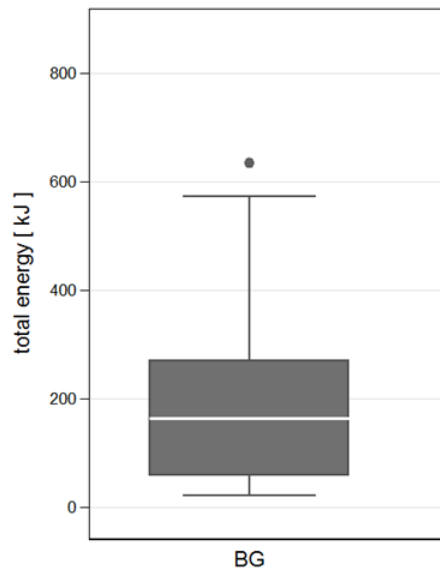
Фигура № 12 Средно време за аблация в минути

Чистото соникационно време е 741 сек. при средна мощност 257 W. [Фигура №13]

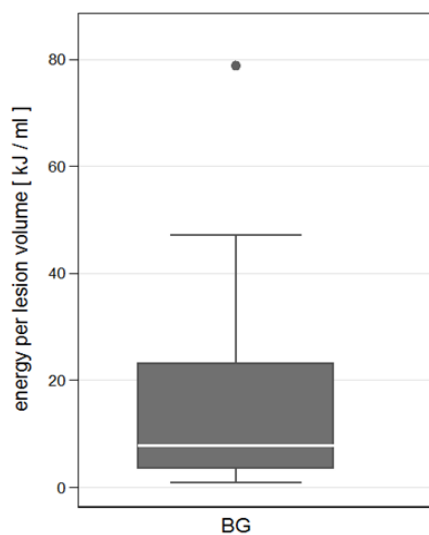


Фигура № 13 Средно соникационно време в секунди

Средната енергия, която е била вкарана в таргетната тъкан, е 202 хил. Джаула, което означава, че в единица туморен обем, измерена в милилитри, е вкарана 14,333 Джаула ултразвукова енергия. [Фигури №14, №15]



Фигура № 14 Общо количество енергия, вкарана в таргетната тъкан



Фигура № 15 Средно количество енергия в единица туморен обем

Техническите параметри на извършените 30 процедури с ФУХ са обобщени в Таблица №2

Таблица № 2 Технически параметри на проведените процедури с ФУХ

<i>Параметри</i>	<i>Пациенти (n= 30)</i>
Време за процедурата [мин]	125± 44.8 (90-305)
Соникационно време [сек]	741± 379 (270-1880)
Обща вкарана енергия [J]	202,914± 175,113 (21,180 – 634,870)
Средна мощност [W]	257± 84 (95-400)
Енергия/обем [J/мл]	14,333 ± 16,582 (877 – 78 772)

Процентът на усложнения при третираните с ФУХ не надвишава 10%. Не настъпиха значими или тежки усложнения в ранния и късния следоперативен период. При един от пациентите имаше лабораторни данни за лек панкреатит без клинична изява. При двама болни установихме втора степен кожно изгаряне на предната коремна стена непосредствено след аблацията. [Фигура №16]



Фигура № 16 Случай на изгаряне на кожата втора степен. Изгарянето е установено непосредствено след HIFU процедурата

При тримата пациенти беше проведено консервативно лечение за една седмица и не се наложи допълнителна хирургична намеса. Усложненията бяха измерени по степен и сила спрямо скалата на Clavien-Dindo. Пациентите се възстановиха за средно 3.9 +/-1.1 дни

(mean, \pm SD). В таблица №3 са обобщени данните за възникналните усложнения след ФУХ.

Таблица № 3 Възникнали след ФУХ усложнения

<i>Усложнения</i>	<i>Брой усложнения /степен/</i>	<i>Изход</i>
Увреда на ГИТ	0	/-/
Увреда на съдовете/ тромбоза	0	/-/
Остър панкреатит	1 /Clavien-Dindo I/	Повишено ниво на серумната амилаза. Възстанови се към нормалните стойности за една седмица. Не беше необходимо хирургично лечение.
Изгаряне на кожата	2 /Clavien-Dindo I/	В областта на белег от предишна оперативна травма. Приложени бяха превръзки. Раните заздравяваха в рамките на 1 седмица.

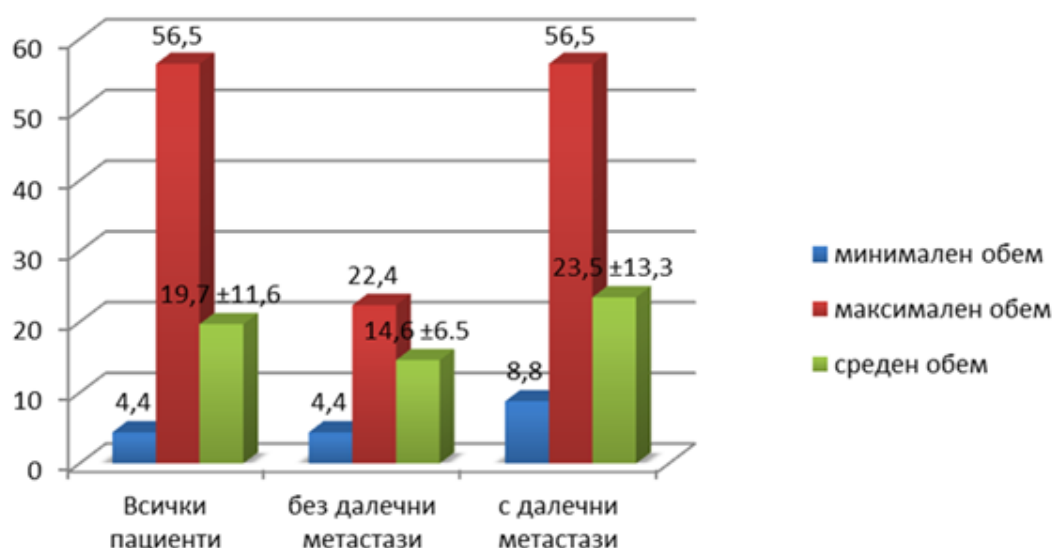
Резултати по Задача 3. Изследване на клиничната ефективност на HIFU върху локалния туморен контрол

За да проучим клиничната ефективност на HIFU върху локалния туморен контрол, измерихме туморния обем в началото преди процедурата и на контролните образни изследвания при проследяването на пациентите след процедурата. Оценихме туморните обеми на всички пациенти в милилитри, съобразно размерите на тумора от КТ по формулата:

мл= Предно-заднен размер x ляво-десен размер x кранио-каудален p-p x π

6

Изходният обем на туморите, който може да бъде видян на Фигура №17, варираше от 4.4-56.5 мл (средно 19.7 ± 11.6 мл), като той беше по-голям в групата болни с далечни метастази - 23.5 ± 13.3 мл



Фигура № 17 Туморен обем преди ФУХ при всички болни и по групи – локално и системно авансирани

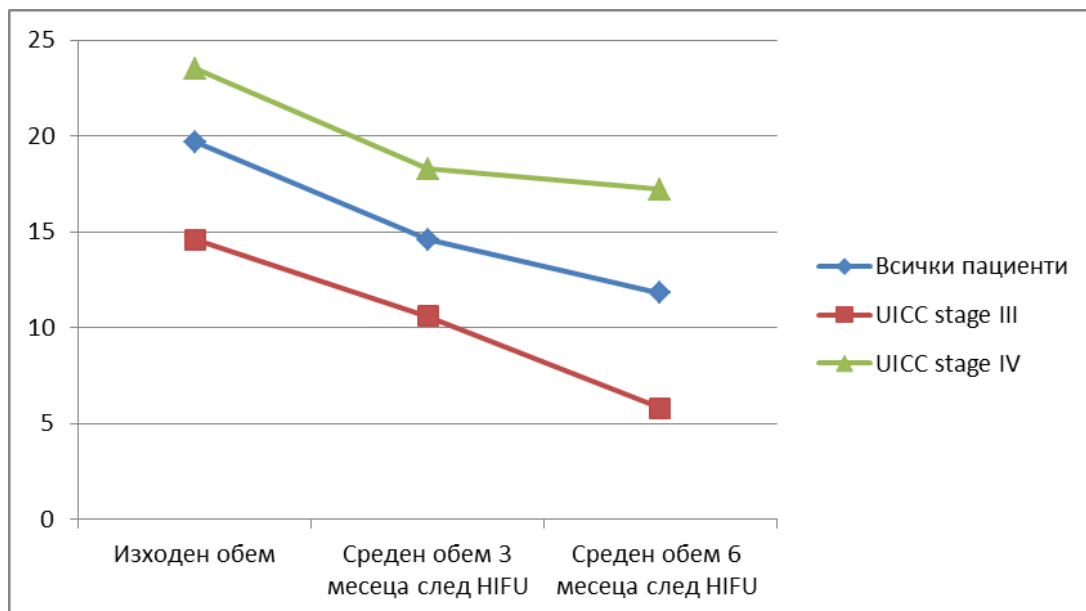
Туморният обем при пациентите беше измерен в милилитри на 3-ти и 6-ти месец след ФУХ, като се установи статистически значима туморна редукция във времето ($p < 0.001$). На трети месец туморната редукция беше $23.2 \pm 11.1\%$, а на шести месец след ФУХ - $19.9 \pm 1.4\%$. Данните за повлияването на туморния обем по групи болни в III и IV стадий могат да се видят на таблица №4.

Таблица № 4 Обем на туморите на панкреаса в началото и при проследяването след HIFU на 3-ти и 6-ти месец и съответното намаляване на обема (VR*) на тумора в проценти.

III.стадий (n=13) – пациенти с локално авансирало заболяване или локален рецидив, без далечни метастази. IV стадий (n=17) – пациенти с далечни метастази. *VR – Volume Reduction

	<i>Изходен обем</i>	<i>3 месеца след HIFU</i>	<i>6 месеца след HIFU</i>
Всички пациенти	19.7±11.6 мл (4.4-56.5 мл)	14.6±7.7 мл (3.6-29.3 мл)	11.8±7.6 мл (2.8-23.3 мл)
		VR 23.2±11.1% (5.3-49.2%)	VR 19.9±1.4% (20-75.3%)
III. стадий	14.6±6.5 мл (4.4-22.4 мл)	10.6±5.9 мл (3.6-19.5 мл)	5.8±3.8 мл (2.8-13.2 мл)
		VR 19.04±9.1% (5.3-32.3%)	VR 41.3±6.5% (32.7-50.3%)
IV. стадий	23.5±13.3 мл (8.8-56.5 мл)	18.3±7.7 мл (6.2-29.3 мл)	17.2±6.8 мл (4.9-23.3 мл)
		VR 27.5±11.8% (10.3-49.2%)	VR 33.7±19.1% (2.1-59.8%)

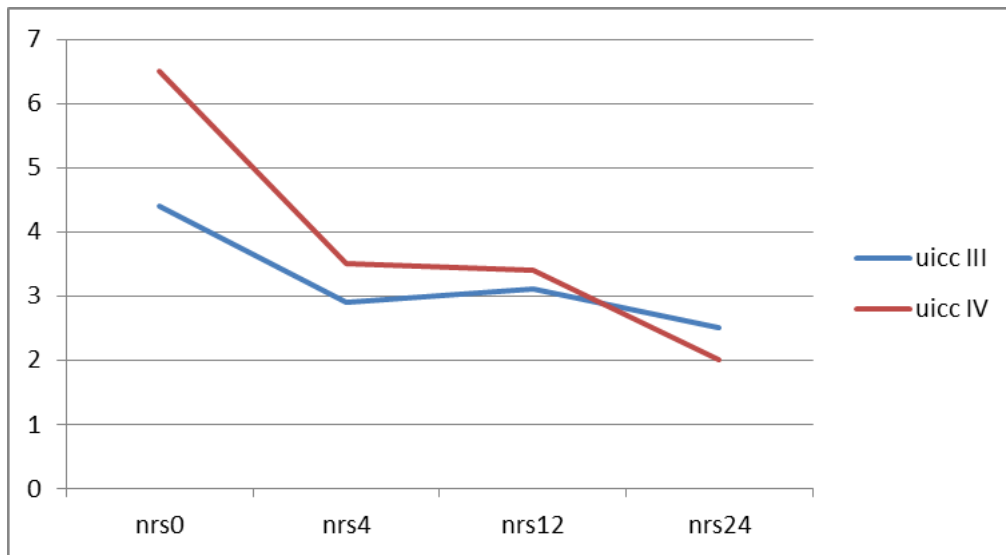
Редукцията на туморния обем беше значителна и при двете групи болни на 3-ти месец след ХАЙФУ - 19.04±9.1% при III стадий и 27.5±11.8% при IV стадий. На 6-ти месец тези проценти достигнаха 41.3±6.5% при първата и 33.7±19.1% при втората група. На Фигура №18 могат да се видят средните туморни обеми при двете групи болни 3 и 6 месеца след третиране с ФУХ.



Фигура № 18 Среден туморен обем преди и след ФУХ при всички пациенти и по групи - локално и системно авансирани

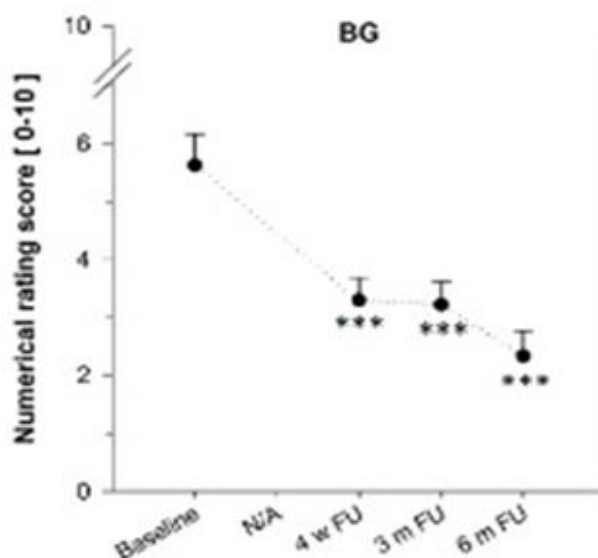
Резултати по задача 4. Влияние на фокусираната ултразвукова хирургия върху болковия синдром при пациенти с авансирал рак на панкреаса

При 27 от болните (90 %) в изследваната група пациенти с авансирал рак на панкреаса болката беше водещ симптом. Измерихме интензитета на болката, използвайки NRS преди ФУХ, както и на първи, трети и шести месец след ФУХ. По NRS скалата само трима отговориха с 0 или 1, т.е. не съобщаваха за болка преди ФУХ. Средните изходни стойности на NRS бяха по-високи при групата на системно авансиралите болни – 6,5 от 10, в сравнение с групата без далечни метастази – 4,4. При болните в IV стадий настъпи значително намаление на болката - от 6,5 на средно 3,5 през първия месец след ФУХ, а при тези в III стадий – от 4,4 на средно 2,9, като и при двете групи болката се задържа около средно 3 от 10 през третия месец, както е видно на Фигура №19.

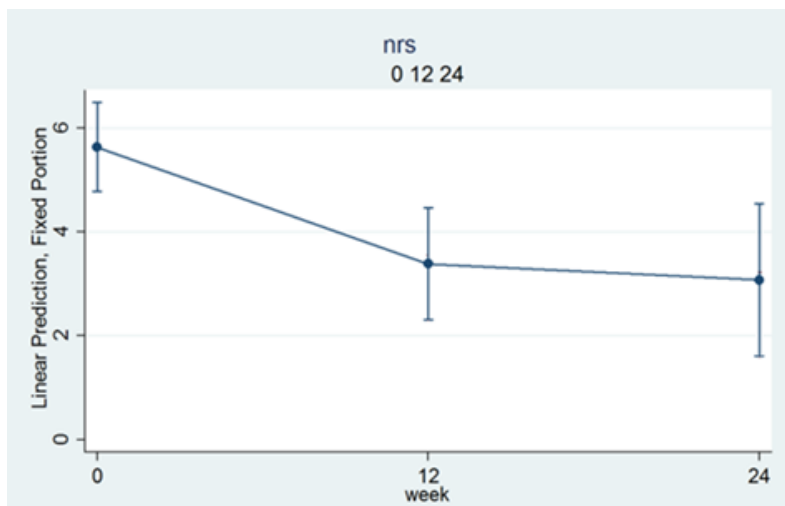


Фигура № 19 Намаление на болката, измерена по NRS, при локално и системно авансиралите болни на първи, трети и шести месец след ФУХ

След еднократно третиране с HIFU при всички пациенти се отчете ясно свързано с терапията и статистически значимо облекчение на раковата болка ($p < 0,001$). [Фигура № 20а] При това намалението на болката персистираше по време на проследяването и в двете групи 6 месеца след HIFU. [Фигура № 20б]

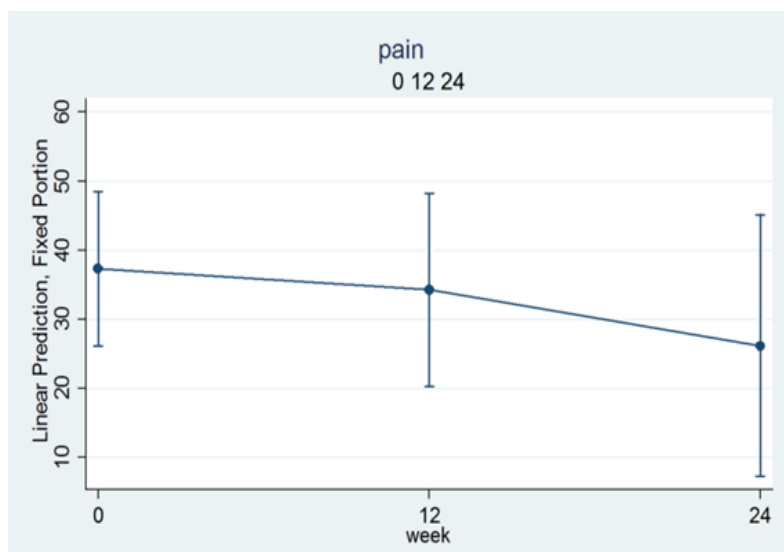


Фигура № 20а Намаление на болката при всички болни по NRS на 1-ви, 3-ти и 6-ти месец след ФУХ



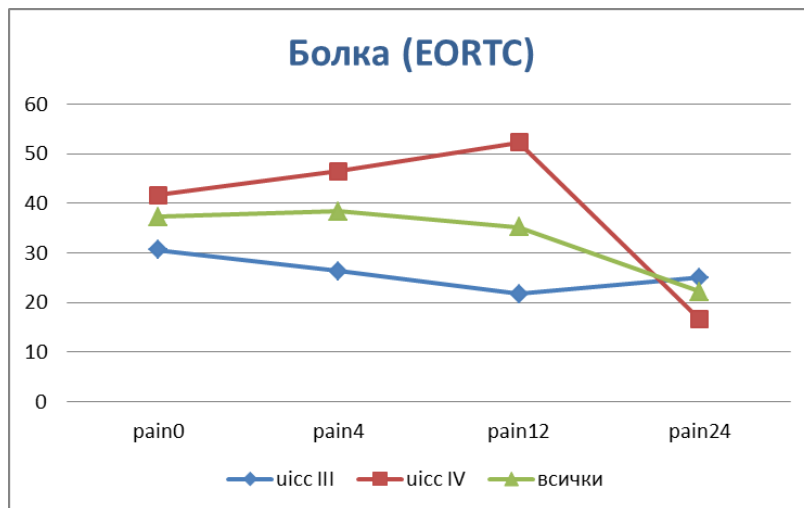
Фигура № 20б Намаление на болката при всички болни по NRS на 3-ти и 6-ти месец след ФУХ

При обработката на инструментите EORTC по отношение на болката се откри дискретна промяна във времето, като не се установи статистическа значимост. [Фигура №21]



Фигура № 21 Промяна на болката, оценена с инструментите на EORTC, в цялата проучвана група

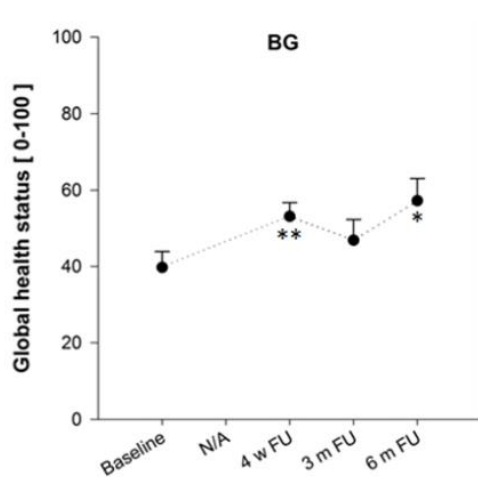
Тази промяна по групи може да се види на графиката във Фигура №22, където се наблюдават незначително завишени стойности на болката на трети месец след ФУХ при болните в IV стадий в сравнение със занижени стойности при болните в III стадий.



Фигура № 22 Промяна на болката, оценена с инструментите на EORTC, при локално и системно авансиралите случаи

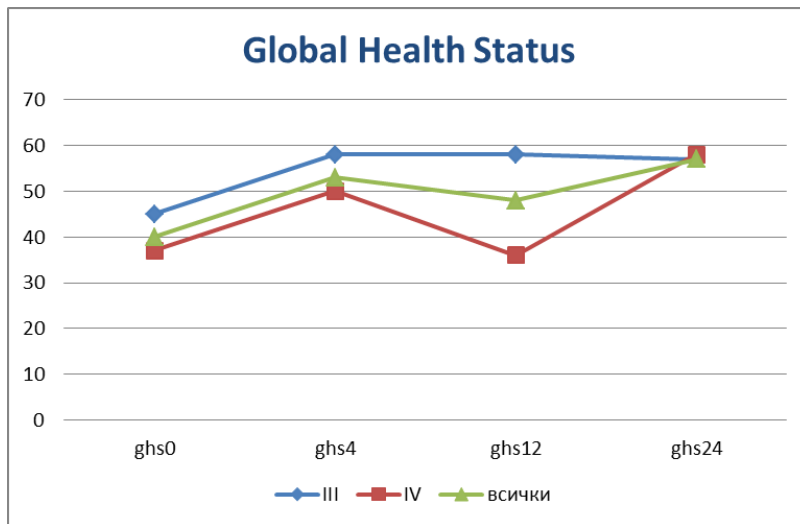
Резултати по Задача 5. Изследване на промяната в различни компонентни на качеството на живот при пациенти с авансирал карцином на панкреаса, лекувани с фокусирана ултразвукова хирургия, чрез използването на валидирани инструменти

Оценката на скалите по EORTC показва подобряване на показателите за Глобален здравен статус от изходните 40 точки от 100 възможни до 53 на първи месец ($p=0.0016$), 48 на трети месец и 57 на шести месец след ФУХ. [Фигура №23]



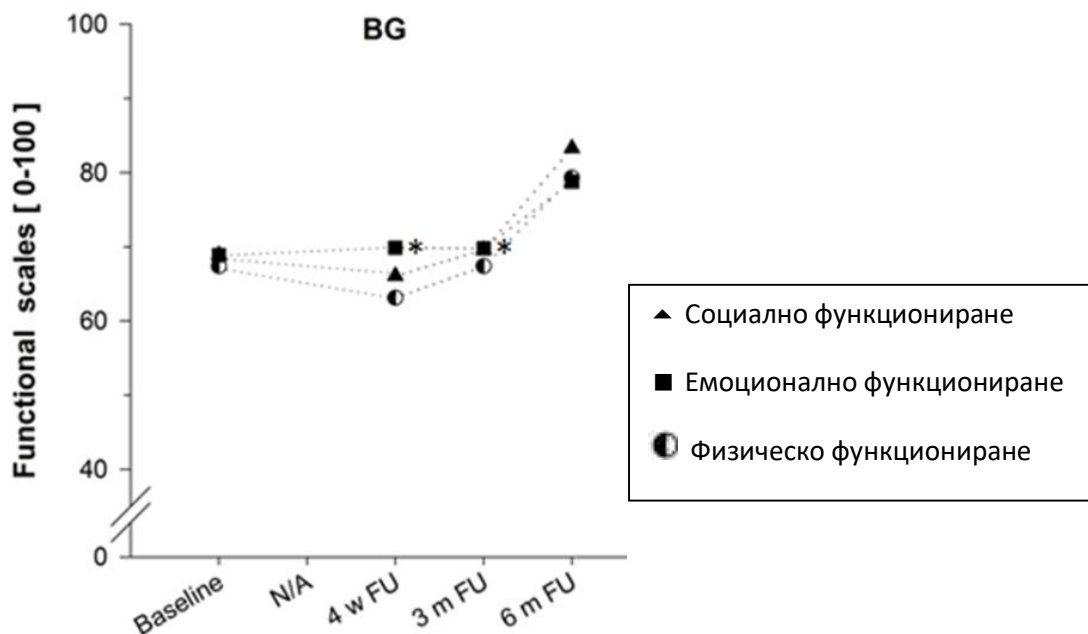
Фигура № 23 Глобален здравен статус преди ФУХ, на първи, трети и шести месец след ФУХ

Тази промяна е съпоставима при болните от групите на локално и системно авансиралите случаи. [Фигура №24]

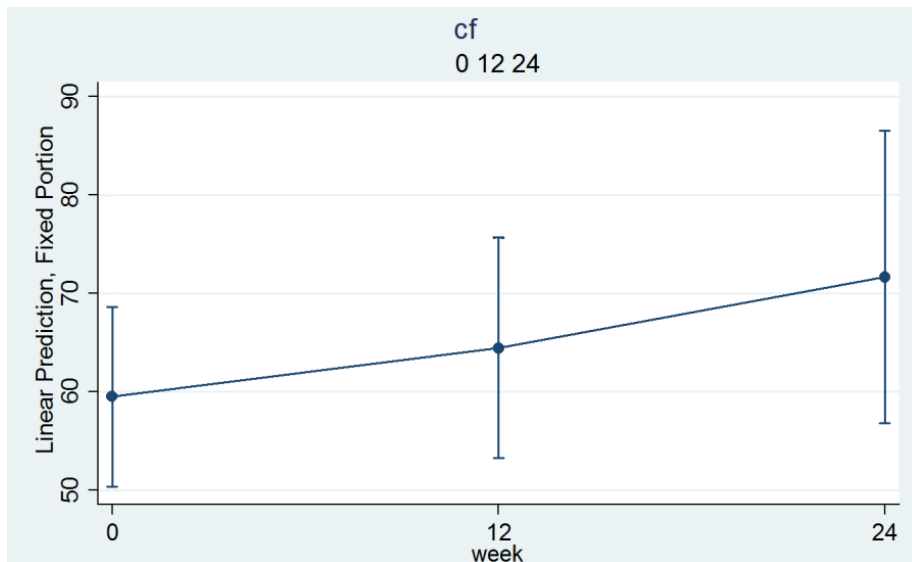


Фигура № 24 Промяна на Глобалния здравен статус по групи

Установиха се минимални промени по отношение на функционалните скали, оценени чрез инструментите на EORTC, при пациенти с авансирал рак на панкреас след ФУХ. [Фигура № 25, 26]

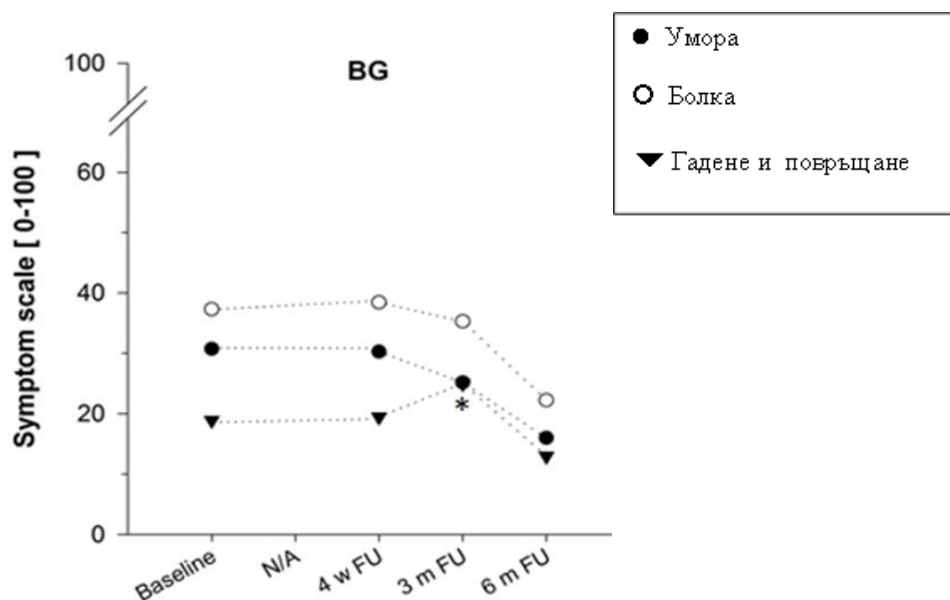


Фигура № 25 Оценка на скалите за социално, емоционално и физическо функциониране преди и след ФУХ чрез инструментите на EORTC

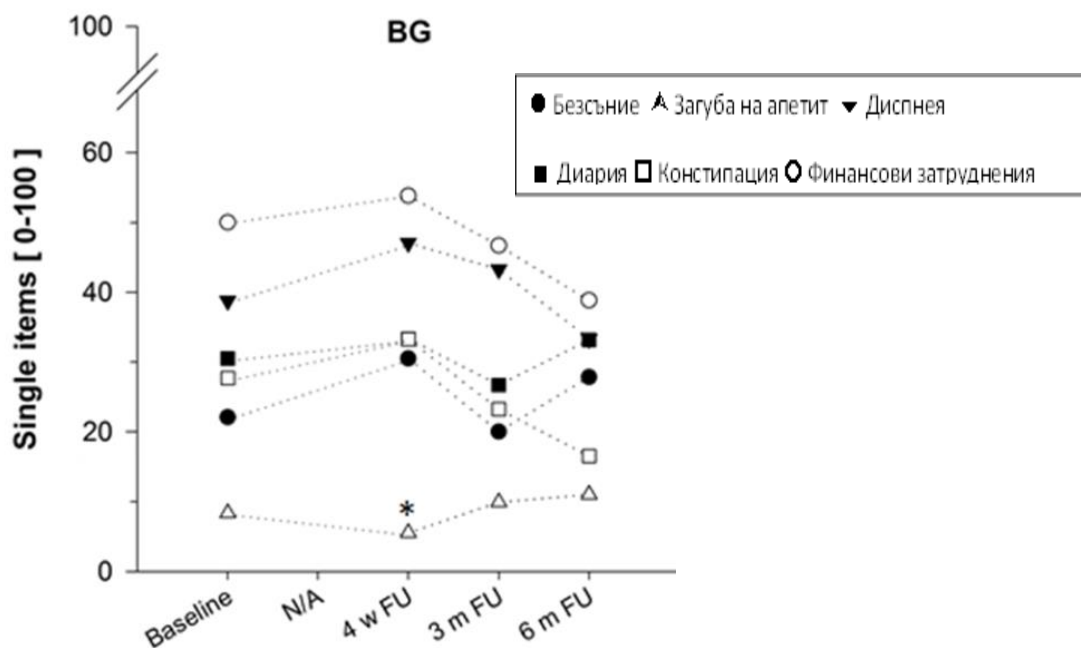


Фигура № 26 Оценка на скалата за когнитивно функциониране преди и след ФУХ чрез инструментите на EORTC

Симптомите, оценявани чрез въпросниците на EORTC, бяха включени в симптомни скали за умора, болка, гадене и повръщане, и самостоятелни домейни за инсомния, загуба на апетит, диспнея, променен дефекационен ритъм. [Фигура №27][Фигура №28] Промените, установени по отношение на тях, бяха минимални и не се установи статистическа зависимост.



Фигура № 27 Симптомни скали, оценени чрез инструментите на EORTC, преди и след ФУХ



Фигура № 28 Симптоми, оценени чрез самостоятелни домейни в инструментите на EORTC, преди и след ФУХ

Резултатите от статистическия анализ на данните за болката и различните параметри на качеството на живот, оценени чрез NRS и въпросниците на EORTC, са обобщени в таблица №5.

Таблица № 5 Статистически анализ на данните от NRS и EORTC. Ниво на значимост в сравнение с изходните параметри:

* < 0.05 ** < 0.005 *** < 0.001

Параметър	Пациенти след ФУХ			Параметър	Пациенти след ФУХ		
	1. месец	3. месец	6. месец		1. месец	3. месец	6. месец
NRS	<0.001 ***	<0.001 ***	<0.001 ***	Апетит	0.0509	p.s.	p.s.
ГЗС	0.0016	p.s.	0.095	Умора	p.s.	p.s.	p.s.
Физическо функциониране	p.s.	p.s.	p.s.	Гадене и повръщане	p.s.	0.058 *	p.s.
Ролево функциониране	p.s.	p.s.	p.s.	Болка	p.s.	p.s.	p.s.
Емоционално функциониране	0.060 *	0.03 *	p.s.	Диспнея	p.s.	p.s.	p.s.
Когнитивно функциониране	p.s.	p.s.	p.s.	Инсомния	p.s.	p.s.	p.s.
Социално функциониране	p.s.	p.s.	p.s.	Диария	p.s.	p.s.	p.s.
Констипация	p.s.	p.s.	p.s.	Финанси	p.s.	p.s.	p.s.

Резултати за продължителността на живота при пациенти с авансирал карцином на панкреаса, лекувани с ФУХ

Анализът на събраните данни показва, че 30-те пациенти с авансирал рак на панкреаса, третирани с ФУХ, имат средно 15,8 месеца обща преживяемост от датата на поставяне на диагнозата до настъпване на смъртта. При пациентите в III стадий преживяемостта е по-добра и превишава с приблизително 5 месеца тази при пациентите в IV стадий – 18,5 месеца срещу 13,1 месеца. [Фигура №29] Пациентите са имали продължителност на живота от проведената терапия с HIFU до настъпване на смъртта средно 9,1 месеца – 11,1 месеца в III стадий и 7,1 месеца в IV ст на заболяването.



Фигура № 29 Средна обща преживяемост в месеци при всички болни с авансирал карцином на панкреаса, третирани с ФУХ, и при тези в III и IV стадий на заболяването

V. Дискусия

Дискусия по задача 1.

Разглеждайки проучванията, докладвани в литературата става ясно, че повечето центрове, занимаващи се с ФУХ, следват сходни критерии за селекция на болните [72, 82, 90, 91, 92, 93, 132, 133, 143, 155]. Критериите за включване в голяма част от проучванията са възраст над 18 години, ECOG статус 0-2, хистологично доказан неоперабилен рак на панкреаса, диаметър на тумора над 2см, доказан с образни изследвания в рамките на предходните 8 седмици, болка и локален туморен растеж, ултразвуково видим тумор, разстояние от кожата до тумора не повече от 12см, отсъствие на противопоказания за обща анестезия, подписано информирано съгласие. Тези критерии се припокриват с приетите в нашето проучване.

В нашето проучване не бяха включени пациенти, при които цикатрициални промени или адхезии по хода на акустичния път на ултразвука затрудняват визуализацията на тумора, и такива, при които горните мезентериални съдове са напълно прекъснати, с под 30% редукция или тромбоза на лумена или калцификация на съдовете. Не бяха одобрение за аблация и пациенти с противопоказания за обща анестезия. Критериите за изключване, посочени от повечето автори, съвпадат с тези, заложи в нашето проучване [72, 82, 91, 92, 132, 133, 143, 155, 156].

Дискусия по задача 2.

В нашето проучване средното време за ФУХ е 125 мин. Повечето автори съобщават за терапевтично време между 110 и 150 минути [90, 132, 143, 147, 164]. При други то достига до 240 мин [163]. Чистото соникационно време при проведените в нашето проучване аблации е 741 сек. В литературата чистото соникационно време варира от 900 секунди до 2640 секунди при различните автори или средно около

1000 секунди [90, 132, 143, 147, 148, 164]. Това може да бъде обяснено с различните протоколи на използване на HIFU технологията [133, 160, 163].

Мощността, с която се работи по време на аблацията, се изчислява индивидуално за всеки пациент в зависимост от хабитуса, местоположението на тумора, съседни органи, наличието на метален стент в дуктус холедохус, скоростта на поява и степента на аблационни промени, др. В нашето проучване средната мощност, използвана при аблациите, е била 257 Вт.

Протоколите за безопасност, цитирани в литературата, включват различни техники за подготовка на пациента преди HIFU аблация за намаляване на усложненията. Такъв протокол е въведен и в нашето проучване. Тук се включват: механична подготовка на червата, подобна на тази при ендоскопия на ГИТ, хигиенна подготовка на кожата на мястото, на което се поставя трансдюсерът, прекратяване на приема на вода и храна 12 часа преди HIFU процедурата, използване на балон с вода без никакви газови мехурчета за компресия и отстраняване на кухите коремни органи от пътя на ултразвуковия лъч, охлаждане на болния по време на процедурата [90, 132, 158, 160].

Всички проучвания показват бързото възстановяване на пациентите за 3-4 дни след ФУХ, което се свързва с неинвазивността ѝ [143, 91, 132]. Повечето автори съобщават за леки усложнения като повърхностни изгаряния на кожата, лабораторно покачване на панкреатичните ензими без клинично изявен панкреатит, гадене, болка в корема, подкожен оток или мастна склероза, преходен фебрилитет, които се преодоляват спонтанно или с консервативно лечение [48, 90, 132, 133, 148].

Процентът на усложнения при третираните с ФУХ в нашето проучване не надвишава 10%. Не настъпиха значими или тежки усложнения в ранния и късния следоперативен период. Пациентите се възстановиха за средно 3.9 +/-1.1 дни (mean, ± SD). За да се предотврати отокът на предната коремна стена и да се намали рискът от кожни изгаряния при нашите аблации следвахме наш протокол за безопасност:

1. Единични ултразвукови изстрели с пауза от най-малкото 3 секунди между тях
2. Максималната възможна енергия от 400W не се използва
3. Паузи от 5 до 7 минути, в които трансдюсерът се отдалечава от кожата на всеки 300 секунди соникация

Тежките усложнения след HIFU са единици в съвременето и повечето проучванията, които съобщават за тях са по-стари и при тях има различия при провеждането на процедурата от използваните в момента протоколи за ФУХ и безопасност [133, 160, 163]. Такива сериозни усложнения са II - III степен изгаряне на кожата, наложили пластичновъзстановителна хирургия, панкреатодуоденални фистули, тежко кървене от ГИТ, механичен иктер при пациент с тумор на главата на панкреаса и безсимптомна увреда на прешлените, идентифицирана чрез ЯМР [133, 143, 148]. Orsi и сътр. докладват тромбоза на порталната вена при един пациент след лечение с ФУХ [104].

При аблациите в нашето проучване обаче няма данни за засягане на околните структури и съдове, които не показват промяна след процедурата. Това се дължи на допълнителни мерки за сигурност, които се прилагат по време на самата процедура. При нашите аблации задължително се запазва безопасно разстояние от 1 см към съседни структури, където не се аблатира. Винаги аблацията започва от най-

дълбоката точка на тумора, която ще обработваме, и постепенно върви към повърхността на лезията. Неслучайно се прави и оценка чрез 3D реконструкция на съдовете от КТ във венозна и артериална фаза. Наличен кръвоток над 30% осигурява безопасна аблация на тумора, като позволява естествено охлаждане на стените на съдовете. За разлика от химиотерапията HIFU няма системни странични ефекти, които ограничават дозата или броя на приложенията, и за разлика от лъчетерапия не повишава риск за лошо заздравяване на рани или за развитие на вторични злокачествени заболявания [30]. За разлика от другите аблационни техники фокусираната ултразвукова хирургия е неинвазивна процедура без необходимост от игли или електроди, вкарани в тялото на пациента. Всички проучвания до момента показват голяма сигурност и безопасност за пациентите. Данните от нашето проучване потвърждават тези твърдения.

Дискусия по задача 3.

В своя мета-анализ Dababou съобщава, че 74% от пациентите, лекувани с HIFU, имат положителен туморен отговор [30]. В нашето проучване изходният обем на туморите варираше от 4.4-56.5 мл (средно 19.7 ± 11.6 мл), като той беше по-голям в групата болни с далечни метастази - 23.5 ± 13.3 мл. На 3-ти и 6-ти месец след ФУХ се установи статистически значима туморна редукция във времето ($p < 0.001$). На трети месец туморната редукция беше $23.2 \pm 11.1\%$, а на шести месец след ФУХ - $19.9 \pm 1.4\%$. Редукцията на туморния обем беше значителна и при двете групи болни на 3-ти месец след ХАЙФУ - $19.04 \pm 9.1\%$ при III стадий и $27.5 \pm 11.8\%$ при IV стадий. Тези наши данни съответстват на резултатите в литературата. Повечето проучвания посочват, че при проследяване на пациентите на 3-тия месец след проведеното лечение се наблюдава намаляване на туморния обем средно между 20% и 50% [90, 91, 132, 155, 158].

В нашето проучване при проследяване на 6-ти месец след ФУХ туморната редукция достига $41.3 \pm 6.5\%$ при пациентите в III стадий и $33.7 \pm 19.1\%$ при тези в IV стадий на заболяването. Прави впечатление, че в локално авансиралата група е постигната по-голяма туморна редукция на 6-ти месец на фона на по-малък среден изходен туморен обем.

Нашите резултати подкрепят базисните данни от литературата, че добър контрол на локалния растеж на тумора може да бъде осъществен чрез HIFU лечение самостоятелно или в комбинация с едновременна химиотерапия.

Дискусия по задача 4.

В нашето проучване при 27 от болните (90%) в изследваната група пациенти с авансирал рак на панкреаса болката беше водещ симптом. Тя беше оценена чрез числовата скала NRS и инструментите на EORTC. По NRS скалата само трима отговориха с 0 или 1, т.е. не съобщаваха за болка преди ФУХ. След еднократно третиране с HIFU при всички пациенти се отчете ясно свързано с терапията и статистически значимо облекчение на раковата болка ($p < 0,001$). При това намалението на болката персистираше по време на проследяването и в двете групи 6 месеца след HIFU. Средните изходни стойности на NRS бяха по-високи при групата на системно авансиралите болни – 6,5 от 10, в сравнение с групата без далечни метастази – 4,4. Точно при тях настъпи и по-значително намаление на болката - от 6,5 на средно 3,5 точки от 10 през първия месец след ФУХ. При болните в III стадий болката намаля от 4,4 на средно 2,9 точки. При двете групи болката се задържа около средно 3 от 10 през третия месец. Нашите резултати относно намаляването на болката и персистирането във времето на аналгетичния ефект са съпоставими с тези в литературата. Според повечето проучвания намаляване на

болковия симптом има при 50% до 85% от болните, като при голяма част изчезва напълно [48, 82, 90, 91, 104, 130, 132, 147, 160, 163]. В част от проучванията процентът на болните с намаляване или изчезване на болката е над 80% [30, 48, 82, 90, 132, 159, 160].

Болката в нашето проучване беше изследвана и чрез валидираните инструменти на EORTC, които оценяват болката сама по себе си, както и нейни специфични за рака на панкреаса компоненти като неприятни усещания в корема, подуване на корема, болки в гърба, болки през нощта, неудобни положения на тялото (напр. легнало положение) [38, 43, 47]. При обработката на инструментите на EORTC по отношение на болката се откри дискретна промяна във времето, като не се установи статистическа значимост. Към момента инструментите на EORTC са внедрени в проучванията на екипа на Маринова в Германия [91]. При тях с помощта на инструмента EORTC QLQ-C30 е отчетено значително облекчение на болката още през първата седмица след аблация и персистира във времето на проследяване, като дори е подобро на 3-тия месец [91].

В нашето проучване 77.3% от болните са провеждали химиотерапия преди аблацията. В литературата все повече проучвания изследват ефекта на комбинираната HIFU и химиотерапия [85], като заключават, че облекчаването на болката е значително подобро в комбинираната група с HIFU.

Механизмите, чрез които HIFU облекчава болката, не са напълно изяснени. Предложени са няколко възможни обяснения. Смята се, че на микроравнище промените в хода на възпалителните процеси като експресия и действие на цитокините могат да доведат до намалена възпалителна активност в тумора. На макрониво разрушаването с ултразвук на раковите клетки на панкреаса, както и термичното увреждане на нервите в тумора, намалява болковата стимулация [30].

С намален периферен ноцицептивен вход може да се намали централната ноцицептивна сенсибилизация на гръбначномозъчните неврони. Това комбинирано периферно и централно намаляване на преди това повишената възбудимост на невроните може да доведе до продължително и ранно намаляване на интензивността на болката. Фиброзата и продължаващото във времето свиване на тумора след аблация допълнително намаляват компресията върху нервните структури и водят до намаляване на болката [82, 91, 159].

Нашите резултати показват, че NIFU е сигурен и надежден метод за редуциране на болката при нерезектабилен рак на панкреаса, като има предимството, че е неинвазивен метод за разлика от другите методи за аблация [70, 93] и невролитичния нервен блок и без системни странични ефекти като химиотерапията, опиодните аналгетици и лъчетерапията [27, 91, 93, 145].

Дискусия по задача 5.

В нашето проучване оценката на скалите по EORTC показва подобряване на показателите за Глобален здравен статус от изходните 40 точки от 100 възможни до 53 на първи месец, 48 на трети месец и 57 на шести месец след ФУХ. Тази промяна е статистически значима през първия месец ($p=0.0016$) и е съпоставима при болните от групите на локално и системно авансиралите случаи в целия период на проследяване до 6-ти месец след ФУХ.

При обзора на литературата се установи, че данните за промяната в КЖ при пациенти, лекувани с ФУХ, са оскъдни и няма единен метод за неговото изследване. Единствено Marinova и сътрудници оценяват изходното КЖ и неговата промяна в периода на проследяване чрез валидиран инструмент – този на EORTC. В тяхното проучване се установява значително подобрене на функционалните и симптоматични скали, което персистира във времето и е изразено 3

месеца след HIFU. То е статистически значимо по отношение на Глобален здравен статус, физическо функциониране, емоционално функциониране, умора и болка. Симптоми като инсомния, загуба на апетит и диспнея също показват подобрене [91].

В нашето проучване не се установи статистически значима промяна във времето в резултатите за различните компоненти на КЖ от анкетите на EORTC. Въпреки това трябва да се подчертае, че оценките от различните функционални скали, симптоматичните скали и симптомите поотделно останаха близки до изходните в целия период на проследяване. Глобалният здравен статус показва подобрене във времето, което може да се отчете като кумулативен ефект от останалите компоненти на КЖ. Тези резултати могат да се интерпретират като постигнат контрол на заболяването по отношение на благосъстоянието на болните. За да се направят генерални изводи обаче, трябва по-мащабни изследвания в тази посока.

Дискусия по отношение на резултатите за преживяемостта

Една от основните цели при лечението на авансирал рак на панкреаса е удължаването на преживяемостта. Средната обща преживяемост при лечение с HIFU в литературата варира от 7 до 25 месеца, средно – 10 месеца [30, 48, 80, 82, 85, 90, 93, 104, 160, 143].

Изследването на преживяемостта не беше част от задачите, заложи в нашето проучване поради малката кохорта от пациенти. Въпреки това данните за преживяемостта при тези 30 пациенти с авансирал рак на панкреаса, третирани с ФУХ, са съпоставими с и дори надвишават средните стойности, посочени в литературата. Средната обща преживяемост от датата на поставяне на диагнозата до настъпване на смъртта в нашето проучване е 15,8 месеца. При пациентите в III стадий преживяемостта е по-добра и превишава с приблизително 5 месеца тази при пациентите в IV стадий – 18,5 месеца срещу 13,1

месеца. Такава разлика в преживяемостта в полза на локално авансиралите случаи се посочва и в други проучвания [82, 93, 160].

При анализа на данните установихме, че пациентите са имали продължителност на живота от проведената терапия с NIFU до настъпване на смъртта средно 9,1 месеца – 11,1 месеца в III стадий и 7,1 месеца в IV ст на заболяването. Различните автори съобщават преживяемост от момента на диагнозата на пациентите между 12 и 16 месеца [90, 91, 93, 133, 143]. От момента на проведеното ФУХ при пациенти с авансирал рак на панкреаса преживяемостта варира между различните автори от 6 до 8 месеца [133].

Фактът, че с химиотерапия се постига такава преживяемост, но от момента на диагнозата, дава основание да се търси по – задълбочено полза за преживяемостта от ФУХ и ФУХ в комбинация с химиотерапия. В литературата вече има някои първоначални данни по този въпрос [48, 80, 85] с резултати в полза на комбинираната терапия със значително по-добра обща и 1-годишна преживяемост. В Европа Vidal-Jove и колектив наблюдават значително удължено време на преживяемост за пациенти с III и IV стадий карцином на панкреаса, лекувани с NIFU и химиотерапия – 13 месеца [143].

Данните от нашето проучване, както и тези от докладите в литературата към този моменти показват окуражаващи ползи от ФУХ по отношение на преживяемостта, особено в съчетание с химиотерапия.

VI. Изводи

1. Създадохме алгоритъм за селекция на подходящи пациенти, диагностицирани с трети и четвърти стадий на рак на панкреаса, преценени като радикално неоперабилни, с изразен болков синдром и влошено качество на живот, които подложихме на лечение с ФУХ.
2. Фокусираната ултразвукова хирургия е безопасен и сигурен метод за палиативно лечение на пациенти с локално и системно авансирал рак на панкреаса, като в проучваната група болни установихме 10% усложнения, оценени с първа степен по скалата на Clavien-Dindo.
3. ФУХ оказва положително и статистически значимо ($p < 0.001$) влияние върху локалния туморен контрол, като води до намаляване на туморния обем в изследваната популация с $23.2 \pm 11.1\%$ на трети месец и с $19.9 \pm 1.4\%$ на шести месец след процедурата.
4. Раковата болка, измерена преди ФУХ, при системно авансиралите болни е по-голяма от тази при локално авансиралите болни, съответно 6,5 срещу 4,4 от 10 точки по NRS и 42 точки срещу 31 точки по инструментите на EORTC.
5. ФУХ води до статистическо значимо ($p < 0,001$) намаление на раковата болка, оценена по NRS, при 90% от пациентите от изследваната популация, като този ефект персистира във времето.
6. ФУХ води до значително намаление на болката, измерена по NRS, при пациентите в IV стадий на заболяването от 6,5 преди ФУХ до 3,5 от 10 в първи и трети месец и до 2 - в шести месец след процедурата.
7. Болката, оценена с инструментите на EORTC, включва в себе си параметри като локализация, промяна на силата през денонощието, влияние върху ежедневната активност и съответно

показва по-плавно намаление във времето, по-добре изразено в групата на локално авансиралите болни.

8. Изследването на инструментите на EORTC показва минимални промени във времето на проследяване на скалите за оценка на физическото, емоционалното, когнитивното и социалното функциониране.
9. Симптоми като умора, загуба на апетит, диспнея, инсомния, променен дефекационен ритъм, гадене и повръщане, оценени чрез инструментите на EORTC, имат минимална промяна във времето на проследяването с тенденция към намаляване на оплакванията след третия месец след ФУХ.
10. ФУХ оказва положителен кумулативен ефект върху глобалния здравен статус, оценен чрез инструмента на EORTC, и той е статистически значим през първия месец ($p=0.0016$), като се запазва във времето на проследяване.
11. Пациентите с авансирал рак на панкреаса, третирани с ФУХ, в нашето проучване имат средно 15,8 месеца обща преживяемост от датата на поставяне на диагнозата до настъпване на смъртта.

VII. Приноси

I. Приноси от теоретично-научен характер

Направени са базисни проучвания за безопасността и сигурността на фокусираната ултразвукова хирургия при използването ѝ за лечение на пациенти с авансирал рак на панкреаса.

II. Приноси от научно-практичен характер


Разработен е и е внедрен алгоритъм за селекция на болни с авансирал рак на панкреаса, подходящи за лечение с фокусирана ултразвукова хирургия.

III. Приноси от практично - приложен и внедрителски характер

1. Разработени са и са внедрени в клиничната практика анкетен метод за комплексна оценка на качеството на живот при болни с авансирал рак на панкреаса.
2. Разработен е и е внедрен в клиничната практика съвременен алгоритъм за осъществяване на интервенционална процедура - фокусирана ултразвукова хирургия, при лечение на пациенти с авансирал рак на панкреаса за първи път в България.
3. Разработен е и е внедрен в практиката метод за проследяване и оценка на качеството на живот, локалния туморен контрол и визуална аналогова скала за оценка на болковия синдром при пациенти с авансирал рак на панкреаса, подложени на термоаблация.

VIII. Приложения

Приложение 1

КОМИСИЯ ПО ЕТИКА НА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - ПЛЕВЕН Ул. "Климент Охридски" № 1 Телефон: 884 196 / 884 197		МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ гр. ПЛЕВЕН КЕНИД Изх. № 341-КЕНИД/24.07.2014г.
РЕШЕНИЕ НА КОМИСИЯТА ПО ЕТИКА НА НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКАТА ДЕЙНОСТ ПРИ МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН		
Спонсор	Фонд научни изследвания към Министерство на образованието и науките, София, бул. Ал. Стамболийски", №239, вх. Б, ет. 3 и 4	
Главен изследовател	Проф. д-р Славчо Томов, дмн	
Изследователски център(ове)	<ul style="list-style-type: none">✓ Имунологична лаборатория към УМБАЛ „Д-р Г. Странски“-Плевен✓ Катедра „Акушерски грижи“, МУ - Плевен✓ Катедра „Сестрински хирургични грижи“, МУ - Плевен✓ Катедра „Социална и превантивна медицина, медицинска статистика, педагогика и психология“, МУ - Плевен✓ Медицински център „Св. Марина“ – гр. Плевен	
Заглавие на проекта	<i>Проспективно проучване за изследване промяната на имунитета, качеството и продължителността на живота при пациенти с авансирал рак на панкреаса подложени на HIFU лечение.</i>	
Протокол № 31		
Получени, разгледани и одобрени от КЕНИД документи	<ul style="list-style-type: none">✓ Форма-заявление за разглеждане и даване на решение за извършване на научни изследвания върху човешки същества✓ План-проект на проучването✓ Клиничен протокол при HIFU лечение при пациенти с рак на панкреаса✓ Протокол при лечение с Хайфу аблация✓ Формуляр за информирано съгласие✓ Информационен лист на пациента✓ EORTC QLQ - C30 (version 3.0)✓ EORTC QLQ – PAN26✓ Автобиографии на изследователския екип	
<p>Комисията по етика на научно-изследователската дейност при Медицински Университет - Плевен реши да разреши провеждането на научно изследване на тема: <i>„Проспективно проучване за изследване промяната на имунитета, качеството и продължителността на живота при пациенти с авансирал рак на панкреаса подложени на HIFU лечение“</i> с главен изследовател проф. д-р Славчо Томов, дмн, като определя срок за периодичен надзор върху провеждане на изследването на 12-тия месец от началото на проучването.</p>		
24.07.2014г. гр. Плевен	Председател на КЕНИД: (доц. д-р С. Александрова-Янкулowska, д.м.)	
	Секретар на КЕНИД: (Макрета Драганова)	 

Информационен лист за пациента

Заглавие на проекта:

**ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ
ПРОМЯНАТА НА ИМУНИТЕТА, КАЧЕСТВОТО И
ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА ЖИВОТА ПРИ ПАЦИЕНТИ С
АВАНСИРАЛ РАК НА ПАНКРЕАСА ПОДЛОЖЕНИ НА NIFU
ЛЕЧЕНИЕ**

**Обяснения и информация за пациента относно същността на
проекта:**

Уважаеми Господине/Госпожо/Госпожице,

Бихме искали да Ви помолим да участвате в изследователски проект с горепосоченото заглавие, тъй като при вас е диагностициран неотстраним с нормална хирургия рак на панкреаса. Участието е изцяло доброволно и ако не желаете, не трябва да се включвате в този проект.

Важно е да прочетете внимателно тази информация, преди да решите дали ще се включите в проекта. След като се запознаете с информацията имате право да зададете въпроси и ако получите удовлетворяващи Ви отговори, моля, попълнете формуляра, като с това ще потвърдите доброволното си желание за участие в проекта.

Ако решите да откажете своето участие или да се оттеглите от проучването, което имате право да направите по всяко време, без да давате обяснения, лечението Ви няма да бъде повлияно от това Ваше

решение. То няма да се отрази и на отношението на медицинския персонал към Вас, както и на цялостните грижи за Вашето здраве. Ако се откажете от участие в проекта, Ви молим да уведомите изследователския екип.

Проектът ще се осъществява от лекари от МУ-Плевен. По всички интересувачи Ви въпроси можете да се отнасяте към водещия изследовател проф. С. Томов или координаторът по проекта Д-р Д. Димитров.

Бихме искали да Ви помолим да участвате в проекта, за да получим отговор на въпроса влияе ли ХАЙФУ аблацията на промяната в качеството и продължителността на живот, както и в имунитета при пациенти с рак на панкреаса. С изпълнението на този проект ще получим нови знания за промяната на качеството на живот, имунитета и удължава ли продължителността на живот ХАЙФУ аблацията. Това би определило какви са предимствата на този нов лечебен метод от сега съществуващите като химиотерапия или лъчетерапия за това заболяване, за да се определи най-подходящият лечебен подход за всеки пациент.

Проектът ще продължи 24 месеца.

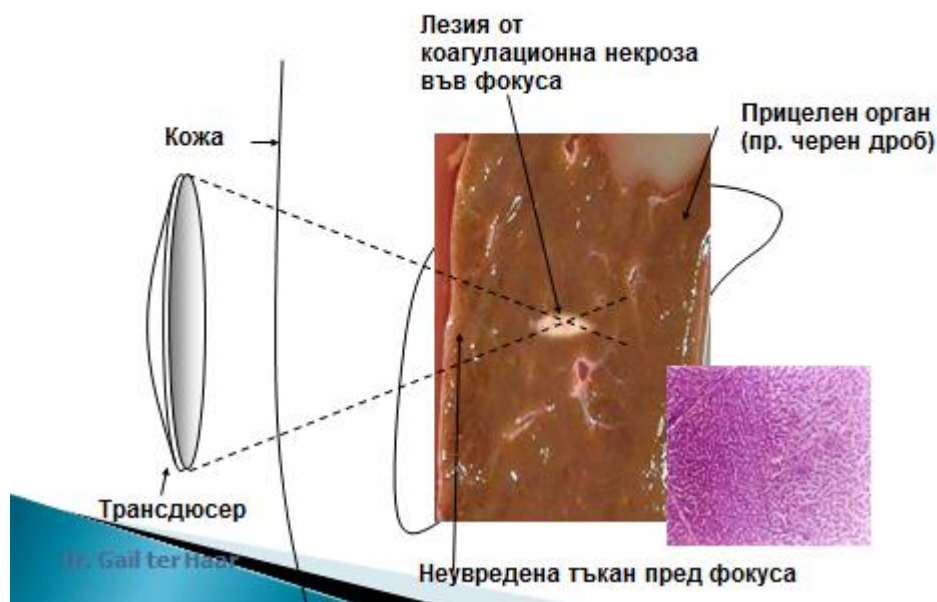
При започването му, лекар-член на изследователския екип ще Ви зададе въпроси относно заболяванията, от които страдате сега, както и някои лични данни – рождена дата, адрес и телефони на Вас и на Ваши близки, за да може да се осъществява контакт с Вас и след като бъдете изписан(а) от болницата. Данните ще се нанасят в Карта на пациента – документ, до който ще имат достъп само членовете на изследователския екип.

Освен обичайните изследвания, задължително изисквани при болни с рак на панкреаса, ще Ви бъдат взети допълнително кръв, за изследване на специфични имунологични показатели, туморни

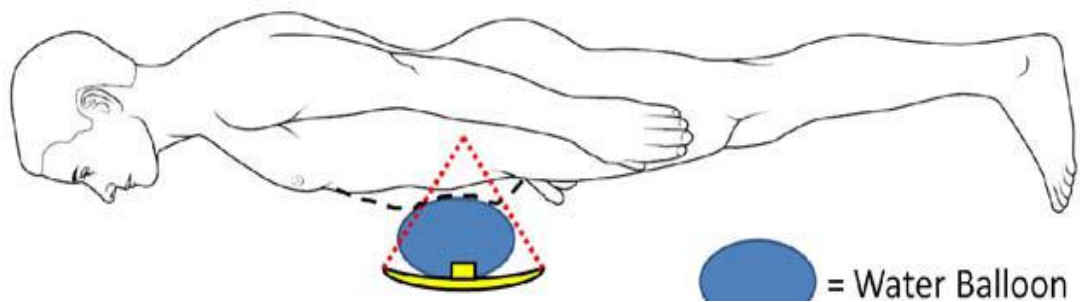
маркери и др. Ще попълните инспективна анкета за оценка на Вашето качество на живот. Вземането на кръв за това изследване не надвишава рисковете, свързани с вземане на кръв за задължителните изследвания при пациенти с Вашето заболяване. Този риск ще бъде минимизиран поради това, че кръвта ще се взема от обучен персонал и при задължително спазване на утвърдените изисквания за вземане им.

Ултразвуковата аблация е революционен, радикално нов подход при третирането на новообразувания в човешкото тяло (тумори) - както доброкачествени, така и злокачествени. Ултразвукът минава през тъканите без да ги уврежда - подобно на диагностичния преглед с УЗ. Едва в точката на фокусиране с помощта на специален трансдюсер енергията на ултразвука генерира достатъчно топлина, за да бъдат атакувани и унищожени патогенните клетки.

Механизъм



Ще бъдете поставени на ХАЙФУ масата по корем. Ще бъдете под обща упойка или медикаментозна седация. Това ще Ви бъде обяснено от Вашият анестезиолог.



Процедурата ще продължи средно 2- 3 часа. Времетраенето е строго индивидуално. Като резултат от ултразвуковата аблация в целия тумор се образува коагулативна некроза (мъртва тъкан), която организмът сам постепенно резорбира и/или „изхвърля” за определено време. Температурата в тумора по време на процедурата достига до 80-100С. Тези промени в тумора са видими в реално време и така се разпределя правилно със всички части на тумора. Всички автори, използващи тази технология, потвърждават, че ХАЙФУ е безопасен и сигурен метод, който е иновативна алтернатива в лечението на рака на панкреаса. Възможните усложнения са сведени под 1 %. Описани усложнения в литературата са: остър панкреатит, изгаряне на кожата, засягане на кух коремен орган или прешлени и тромбоза на съдове.

Вземането на кръвните пробите ще имат стандартен риск от усложнения.

Ще бъдете помолен да посетите болницата 7 и 30 ден по-късно. При повторните прегледи ще ви бъдат направени същите кръвни изследвания и отново ще попълните анкетите за качество на живот. Същите анкети ще попълните на 3 и 6 месец след процедурата, но тях може да изпратите и по пощата.

Не са предвидени средства в проекта за обезпечаване на Вашите транспортни разходи, свързани с осъществяване на контролните прегледи.

Ако решите да участвате, цялата информация за Вас ще остане поверителна. Определени упълномощени лица ще имат достъп до Вашата медицинска карта, но при строга поверителност. Не са предвидени компенсации в случай на претърпени вреди от участие в изследването и допълнителните грижи, тъй като от ХАЙФУ лечение не произтичат допълнителни рискове или те са минимални, при спазване на условията за безопасност, сигурност и протокола работа с апарата от обученият персонал.

Приложение 3

Формуляр за информирано съгласие

Заглавие на проекта:

**ПРОСПЕКТИВНО ПРОУЧВАНЕ ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ
ПРОМЯНАТА НА ИМУНИТЕТА, КАЧЕСТВОТО И
ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТТА НА ЖИВОТА ПРИ ПАЦИЕНТИ
С АВАНСИРАЛ РАК НА ПАНКРЕАСА ПОДЛОЖЕНИ НА
HIFU ЛЕЧЕНИЕ**

Моля, подчертайте **Да** или **Не** за всички посочени по-долу твърдения (подчертава се вярното твърдение).

Бях помолен да се съглася сам	Да	Не
Прочетох Информационния лист на пациента	Да	Не

Дадена ми бе възможност да задам всички

важни за мен въпроси и да обсъдя този проект Да Не

Получих удовлетворяващи ме отговори

на всички мои въпроси Да Не

Получих достатъчна информация относно проекта Да Не

Проектът ми беше обяснен, зададох въпросите си и получих отговори
на тях от.....

(име на изследователя)

.....

(Подпис на изследователя)

Разбирам, че съм свободен да се откажа от участие в проекта по всяко време, без да давам обяснения за отказа си и без това да повлияе на полагащите ми се в бъдеще медицински грижи.

Дата:.....

Име, презиме, фамилия на пациента:

.....

Подпис на пациента:.....

Приложение 4

Клиничен протокол при NIFU лечение при пациенти с рак на панкреаса

Дата на Аблацията: / /
Ден Месец Година

ТРИТЕ ИМЕНА

ПОЛ: М / Ж

ЕГН

Хистологичен резултат

Служебно Състояние:

Работник Неработещ Пенсионер Болничен

Длъжност:

Мениджър Служител Администратор Работник Без Професия

Друга

Образование: Основно
 Средно
 Више

Научна степен: Специалист Магистър
 Бакалавър Доктор
 Друга

TNM

Локализация: Глава
 Тяло

Опашка
 Локално Авансирал

КАТ диаметър:

Метастази: Черен Дроб
 Бял Дроб
 Мозък
 Надбъбрек
 Други

Лечение преди ХАЙФУ:

Оперативно Химиолечение Лъчелечение

Курсове
 Химиолечение: 1 2 3 4 5 Полюс

Използват ли медикаменти за болка: Да Не

Морфинови дрифта: Да Не

Дата на последна ХТ

Риск за Анестезия по ASA

Дата на следваща ХТ

I II III IV

Стойност на: амилаза..... общ белтък..... албумин..... билир..... директен бил.....

РъстСм

БМИ на Пациента <25 25-35 >35

ТеглоКг

Подкожна Гънка <2см 2-5см 5-7см >7см

Цикатрикс от предишна операция <1см 1-3см >3см

КАТ описание

КАТ данни за тромбоза на мезентерилни съдове
 КАТ данни за калцификати на магистрални съдовете
 КАТ или документални данни за метални клипси

Да Не

Изготвящ Лекар



EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Интересуваме се от някои неща за Вас и Вашето здраве. Моля, отговорете на всички въпроси самостоятелно като заградите цифрата, която се отнася до Вас. Няма правилни или грешни отговори. Информацията, която ще ни предоставите ще остане строго поверителна.

Моля попълнете инициалите си: I _ _ _ _
 Дата на раждане (ден, месец, година): I _ _ _ I _ _ _ _
 Днешна дата (ден, месец, година): I _ _ _ I _ _ _ _

		Въобще не	Малко	Досга	Много
1	Имате ли някакви затруднения когато правите големи усилия, като носене на тежка пазарска чанта или куфар?	1	2	3	4
2	Имате ли някакви затруднения когато предприемете <u>дълга</u> разходка?	1	2	3	4
3	Имате ли някакви затруднения когато предприемете <u>кратка</u> разходка извън дома?	1	2	3	4
4	Налага ли Ви се да стоите в леглото или в кресло през деня?	1	2	3	4
5	Имате ли нужда от помощ за хранене, обличане, миене или при ползване на тоалета?	1	2	3	4

През последната седмица:

		Въобще не	Малко	Досга	Много
6	Имахте ли задух?	1	2	3	4
7	Имахте ли болка?	1	2	3	4
8	Нуждаехте ли се от почивка?	1	2	3	4
9	Имахте ли проблеми със съня?	1	2	3	4
10	Чувствахте ли се слаб?	1	2	3	4
11	Липсваше ли Ви апетит?	1	2	3	4
12	Имахте ли гадене?	1	2	3	4
13	Повръщахте ли?	1	2	3	4
14	Имахте ли запек?	1	2	3	4
15	Имахте ли диария?	1	2	3	4
16	Бяхте ли уморен?	1	2	3	4
17	Болка пречела ли е на дейностите Ви през деня?	1	2	3	4
18	Имали ли сте затруднения при концентриране върху неща като четене на вестник или гледане на телевизия?	1	2	3	4

Моля, преминете към следващата страница!

Приложение 6



EORTC QLQ - PAN26

Пациентите понякога съобщават, че имат следните симптоми или проблеми. Моля, отбележете до каква степен сте изпитвали тези симптоми или проблеми през последната седмица. Моля, отговорете, като оградите с кръгче числото, което най-точно съответства на Вашето състояние.

През последната седмица:	Въобще не	Малко	Доста	Много
31. Имаште ли неприятни усещания в корема?	1	2	3	4
32. Имаште ли усещането, че коремът Ви е подут?	1	2	3	4
33. Имаште ли болки в гърба?	1	2	3	4
34. Имаште ли болки през нощта?	1	2	3	4
35. Чувствахте ли неудобни някои положения на тялото (напр. легнало положение)?	1	2	3	4
36. В резултат на Вашата болест или лечение бяхте ли ограничен/а по отношение на видовете храни, които можехте да приемате?	1	2	3	4
37. В резултат на Вашата болест или лечение бяхте ли ограничен/а по отношение на количеството храна, което можехте да приемате?	1	2	3	4
38. Храната и напитките имаха ли по-различен вкус от обикновено?	1	2	3	4
39. Имаште ли нарушено храносмилане?	1	2	3	4
40. Бяхте ли разтревожен/а от газовете, които имахте?	1	2	3	4
41. Тревожихте ли се, че телото Ви е прекалено ниско?	1	2	3	4
42. Усещахте ли слабост в ръцете и краката си?	1	2	3	4
43. Имаште ли сухота в устата?	1	2	3	4
44. Имаште ли сърбежи?	1	2	3	4
45. До каква степен кожата Ви беше жълта?	1	2	3	4
46. Често ли хопехте по голяма нужда?	1	2	3	4
47. Имаште ли позив и за бързо изхождане по голяма нужда?	1	2	3	4
48. Чувствахте ли се физически по-малко привлекателен/на в резултат на Вашата болест и лечение?	1	2	3	4

Моля, преминете към следващата страница.

През последната седмица:

	Въобще не	Малко	Доста	Много
49. Бяхте ли недоволен/на от вида на тялото си?	1	2	3	4
50. До каква степен бяхте разтревожен/а от страничните ефекти на Вашето лечение?	1	2	3	4
51. Тревожехте ли се за здравето си за в бъдеще?	1	2	3	4
52. Бяхте ли ограничен/а в предварителното планиране на дейностите си (напр. срещи с приятели)?	1	2	3	4
53. Получавахте ли достатъчно подкрепа от медицинския екип?	1	2	3	4
54. Достатъчна ли беше информацията, която получихте за Вашето физическо състояние и лечение?	1	2	3	4
55. Изпитвахте ли по-малко жетание за секс?	1	2	3	4
56. Изпитвахте ли по-малко удоволствие от секса?	1	2	3	4

IX. Научни съобщения и публикации, свързани с дисертацията

I. Публикации в издания, които са реферирани и индексирани в Scopus и Web of science

1. Dimitrov D, **Feradova H**, Gincheva D, Dall'Olio L. Ablative techniques in advanced pancreatic cancer – do they affect the quality of life? – Review. JOP. J Pancreas (Online). 2015; 16(5):425-431.
2. Dimitrov D, Andreev T, **Feradova H**, Ignatov B, Kun Z, Johnson C, Delijski T, Gortchev G, Tomov S. Multimodality Treatment by FOLFOX plus HIFU in a Case of Advanced Pancreatic Carcinoma. A Case Report. Journal of the Pancreas 2015; 16(1):66-69.

II. Публикации в издания, които не са реферирани и индексирани в Scopus и Web of science

1. Dimitrov D, **Feradova H**, Marinova M, Kun Z. Ultrasound ablation in advanced pancreatic cancer patients – what should be the next step? Pancreas Open J. 2015; 1(1): 7-8
2. Marinova M., Dimitrov D., Feradova H., Henseler J., Becher MU, Tonguc T., Ghaei S., Davidova D., Lüchters G., Strunk H. Hochintensiver fokussierter Ultraschall (HIFU) beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom: Ergebnisse aus zwei Europäischen Zentren. Ultraschall in Med 2019; 40(S01): S22

III. Участия в научни форуми в България и в чужбина с публикувани в сборници резюмета

1. Dimitrov D., Stanislavova N., **Feradova H.**, Karamanliev M., Gortchev G., Tomov S., Pain relief and local tumor control after focused ultrasound surgery as a treatment option for advanced pancreatic cancer patients - 19th International Symposium of ISTU 5th European Symposium of EUFUS, Barcelona 2019 13th - 15th June

2. Dimitrov D, **Feradova H**, Gincheva D, Ivanov C, Gortchev G, Tomov S, Deliyski T. Does HIFU treatment improve the survival and quality of life of advanced pancreatic cancer patients? The Second Yangtze International Summit, China 2015
3. Ivanov Ch., Vasileva Zl., Dimitrov D., **Feradova H.**, Gortchev G., Tomov S., Deliyski T. Illusion or innovation – does HIFU have a place in the palliative treatment of advanced pancreatic cancer patients? - 13th International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors (MDSC), Pleven, Bulgaria - Oct 2015
4. Ivanov C, Vasileva Z, Dimitrov D, **Feradova H**, Gincheva D, Gortchev G, Tomov S, Deliyski T. Evaluation of different aspects of the quality of life of advanced pancreatic cancer patients after HIFU treatment. XIV International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria – May, 2015
5. Dimitrov D., **Feradova H.**, Andreev T., Zhou K., Ignatov B., Gortchev G., Tomov Sl., Tashko S. Deliyski "Palliative HIFU treatment as a part of the multidisciplinary approach in advanced pancreatic cancer patients", Jubilee Scientific Conference "40th Anniversary of Medical University – Pleven", 30th Oct – 1st Nov, 2014, MU-Pleven - J Biomed Clin Res Volume 7, Number 1, Supplement 2, 2014
6. **Feradova H.**, Dimitrov D., Andreev T., Ignatov B., Gortchev G., Tomov S., Deliyski T., Zhou K. "Multidisciplinary and interventional approach to the treatment of an advanced pancreatic cancer patient – Case report" - 12th International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors (MDSC), Pleven, Bulgaria - Oct 2014
7. **Feradova H.**, Dimitrov D., Andreev T., Ignatov B, Zhou K., Gortchev G., Tomov S., Deliyski T. "Improving the quality of life in unresectable pancreatic cancer patients after palliative HIFU treatment",

International Conference of Medical Sciences (ICMS), Sofia, Bulgaria
– 8-11 May, 2014

8. Dimitrov D., Andreev T., Gincheva D., **Feradova H.**, Zhou K., Gortchev G., Tomov S., Deliyski T., "Short-term Effects on the Quality of Life of Pancreatic Cancer Patients after Palliative High- Intensity Focused Ultrasound Treatment", the 1st Yangtze International Summit of Minimally- Invasive and Non-Invasive Medicine, China 2013
9. Ignatov B., Dimitrov D., Andreev T., Gincheva D., **Feradova H.**, Zhou K., Gortchev G., Tomov S., Deliyski T., "HIFU Extracorporeal Ablation – a Novel Method to Improve the Quality of Life in Pancreatic Cancer Patients", 11th MDSC, Pleven, Bulgaria 2013 (награден)
10. **Feradova H.**, Dimitrov D., Deliyski T., Gortchev G., Tomov S. "Innovative Treatment and Alternative Palliative Care in Pancreatic Cancer Patients with High-Intensity Focused Ultrasound (HIFU) – the Non-Invasive Surgery of 21st Century", 12th ICMS, Sofia, Bulgaria 2013