

*А.В. Павловский, А.А. Поликарпов, В.Е. Моисеенко, С.А. Попов,  
А.А. Стаценко, Д.А. Гранов*

## **Отдаленные результаты комбинированного лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы с применением внутриартериальной периоперационной химиотерапии препаратами оксалиплатин и гемцитабин**

ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ

**Цель.** Ретроспективная оценка отдаленных результатов лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы у 157 пациентов, которые были разделены на три группы. Первую группу составили 52 пациента, получавшие комбинированное лечение: неoadъювантную химиоэмболизацию (ХЭ) препаратами гемцитабин (400 мг/м<sup>2</sup>) и оксалиплатин (50 мг/м<sup>2</sup>) (GemOx), оперативное лечение, а также до 6 циклов химиоинфузии (ХИ) в чревной ствол препаратов гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup>) и оксалиплатин (85 мг/м<sup>2</sup>) в адъювантном режиме. Во второй группе пациентов, состоявшей из 51 человека проведена периоперационная РХТ (неoadъювантная ХЭ и до 6 циклов адъювантной ХИ) препаратом гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup>) (Gem). 54 пациентам третьей группы выполнено только оперативное вмешательство. Операция во всех группах выполнена в объеме панкреатодуоденальной резекции (ПДР) или гастропанкреатодуоденальной резекцией (ГПДР). Ни одного осложнения, связанного с лечебно-диагностической ангиографией и катетеризацией не зарегистрировано. При применении периоперационной РХТ удалось достигнуть увеличения продолжительности безрецидивного периода в сравнении с группой пациентов, которым выполнена только операция. Медиана продолжительности жизни в группе пациентов, получивших только оперативное лечение, составила 8.4±1.2 месяца, в группе периоперационной химиотерапии Gem- 22.3±1.5 в группе больных, которым выполнена периоперационная регионарная химиотерапия GemOx — 26±1.1 месяцев. Пятилетняя выживаемость в группах равнялась 0%, 10% и 13% соответственно.

**Выводы.** Проведение периоперационной РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин может быть расценено как эффективный этап в комбинированном лечении ПАГПЖ.

**Ключевые слова:** протоковая аденокарцинома, панкреатодуоденальная резекция, регионарная химиотерапия, комбинированное лечение

### **Введение**

На сегодняшний день в России летальность от рака поджелудочной железы (РПЖ) соответствует 5-му месту после рака лёгких, желудка, толстой кишки и молочной железы [2]. Гистологически в 85% случаев опухоль представлена клетками протоковой аденокарциномы [4].

Плохой прогноз при злокачественных опухолях головки поджелудочной железы обусловлен поздней диагностикой, ранней диссеминацией и /или местным распространением заболевания после операции [3]. Применение неoadъювантной и адъювантной химиотерапии препаратом гемцитабин позволило улучшить прогноз больных ПАГПЖ [14]. С целью улучшения результатов лечения терапия данным препаратом активно дополняется за счет других цитостатиков, в частности производных платины [12]. Применение схем полихимиотерапии таких как GemCap, Folfirinox, Gem Nab-Pac представляется перспективным, однако, повсеместное применение последних ограничено общим статусом больных и токсичностью полихимиотерапии [14]. Использование регионарной периоперационной химиотерапии (РХТ) препаратом гемцитабин позволило достоверно улучшить непосредственные результаты лечения РПЖ при сохранении умеренного уровня токсичности [7].

**Цель исследования.** Провести оценку отдаленных результатов различных вариантов лечения ПАГПЖ в ФБГУ РНЦРХТ.

### **Материалы и методы**

В исследование включены 157 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом ПАГПЖ, проходивших лечение в ФБГУ РНЦРХТ МЗ РФ в период с 1999 по 2016 год.

Хирургический этап у всех больных был представлен операцией в объеме пилоросохраняющей панкреатодуоденальной резекции (ПДР) (n=68) или гастропанкреатодуоденальной резекцией (ГПДР) (n=89) в зависимости от распространения опухоли.

Первую группу пациентов составили 52 человека, получавших комбинированное лечение: неoadъювантную химиоэмболизацию (ХЭ) препаратами гемцитабин (400 мг/м<sup>2</sup>) и оксалиплатин (50 мг/м<sup>2</sup>) (GemOx), оперативное лечение,

а также до 6 циклов адьювантной химиоинфузии (ХИ) в чревный ствол препаратами гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup>) и оксалиплатин (85 мг/м<sup>2</sup>). Во второй группе, состоявшей из 51 человека, проведена РХТ (неoadьювантная ХЭ и адьювантная ХИ) препаратом гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup>) (Gem) и операция. 54 больным третьей группы выполнено только оперативное вмешательство.

По данным лучевых обследований на догоспитальном этапе III стадия (TNM 7 издания) диагностирована у 110 человек (71%).

Периоперационная РХТ в основной группе включала неoadьювантную внутриартериальную масляную ХЭ, операцию и курсы адьювантной внутриартериальной ХИ. ХЭ проводили путем селективного введения суспензии гемцитабина (400 мг/м<sup>2</sup>) и оксалиплатина (50 мг/м<sup>2</sup>) в сверхжидком липиодоле (5мл) в гастродуоденальную артерию.

Адьювантную химиотерапию проводили путем инфузии в чревный ствол водного раствора гемцитабина (1000 мг/м<sup>2</sup>) и оксалиплатина (85 мг/м<sup>2</sup>) ежемесячно до 6 курсов.

Периоперационная РХТ в контрольной группе выполнялась по схожей методике. Неoadьювантную ХЭ проводили путем селективного введения суспензии препарата гемцитабин (400 мг/м<sup>2</sup>) в 2 мл сверхжидкого липиодола. Адьювантная ХИ выполнялась до 6 курсов водным раствором препарата гемцитабин (1000 мг/м<sup>2</sup>) в чревный ствол.

Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу и возрасту. Различия считали достоверными при  $p \leq 0,05$ . Выживаемость в обеих группах пациентов рассчитывали методом Kaplan–Meier.

Проводили сравнительную оценку отдаленных результатов лечения в группах.

### Результаты

При проведении РХТ не было зарегистрировано ни одного осложнения, связанного с лечебно-диагностической ангиографией и катетеризацией артерий.

Установлено, что сроки возникновения рецидива и прогрессирования заболевания, а также

их частота в основной группе отличаются от таковых в контрольных группах больных (рис. 1).

В первой группе пациентов (операция + РХТ GemOx) в сроки от 6 до 30 месяцев рецидив в области культи поджелудочной железы и регионарных лимфатических узлах возник у 10 (19%) больных, причем в первый год после операции он выявлен у 5 (9%) человек. Прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени за весь период наблюдения отмечено у 17 (32%) человек, в первые 12 месяцев с момента операции оно возникло у 9 (17%) больных.

Во II группе пациентов (операция + РХТ Gem) в сопоставимые сроки рецидива в области культи поджелудочной железы и регионарных лимфатических узлах зарегистрирован у 13 (25%) пациентов, в первый год после операции — у 8 (16%) человек. Метастатическое поражение печени за весь период наблюдения диагностировано у 11 (21%) человек.

У 54 пациентов, которым была выполнена только операция, местный рецидив в срок до 12 месяцев возник у 30 пациентов, то есть более чем у половины больных. За все время наблюдения локорегионарный рецидив отмечен у 33 (63%) больных. Прогрессирование в виде метастатического поражения печени за весь период наблюдения зарегистрировано у 15 (27%) человек, однако, в первый год после операции метастазы в печени диагностированы у 13 (24%) больных.

Сравнительная оценка выживаемости в зависимости от наступления рецидива / прогрессирования ПАГПЖ представлена на рис. 2–3.

Данные о возникновении рецидивов и прогрессирования обуславливают, соответственно,

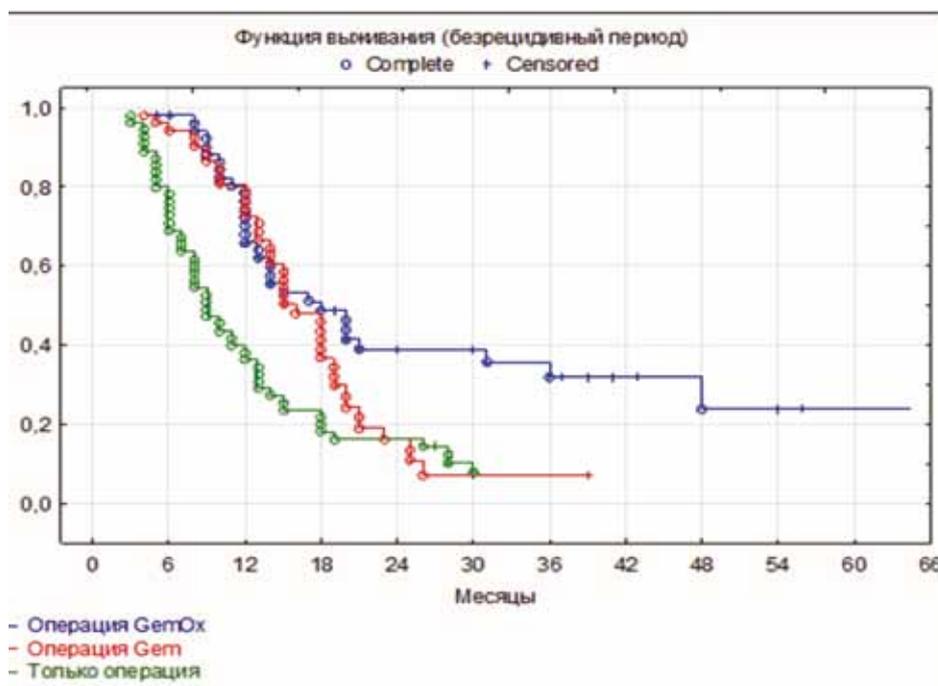


Рис. 1 Сравнение продолжительности безрецидивного периода в группах (n=157)  $p < 0,05$

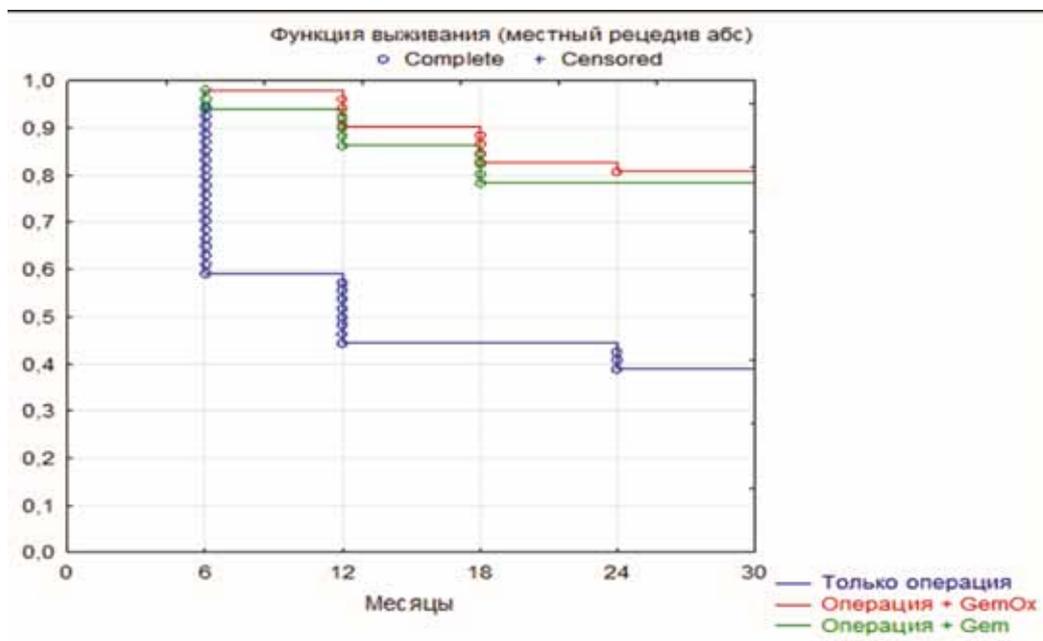


Рис. 2. Сравнение времени возникновения местного рецидива в группах (n=157).  $p < 0,05$

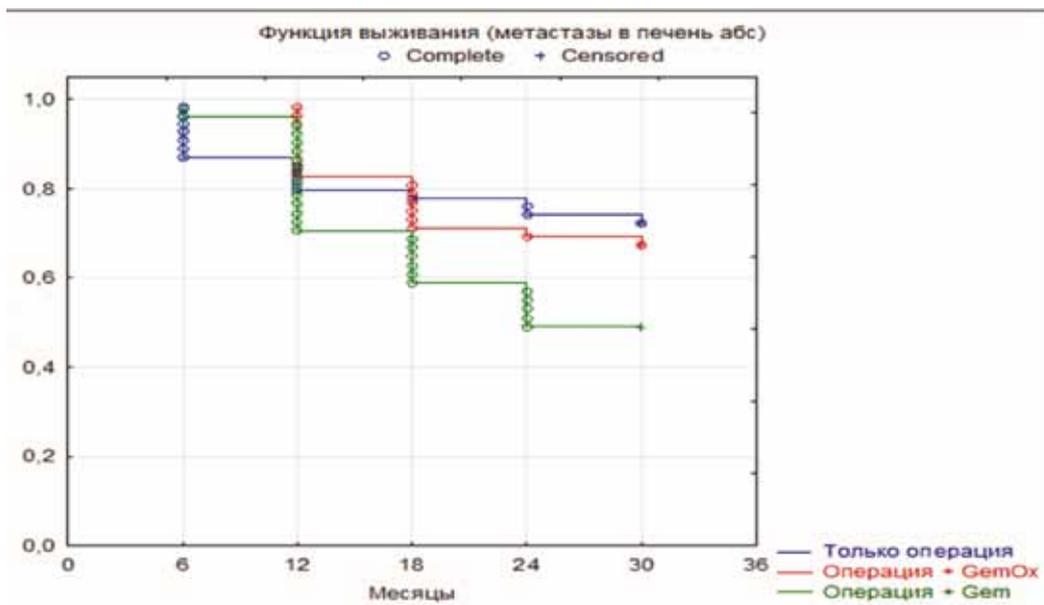


Рис.3. Сравнение времени возникновения прогрессирования (метастазы в печень) в группах (n=157).  $p < 0,05$

различия по показателям одно-, двух- и пяти-летней выживаемости. К моменту начала статистического анализа в первой группе (GemOx) умерло 39 (75%) пациентов. 13 (25%) человек живы, без признаков рецидива и прогрессирования заболевания. Минимальный срок продолжительности жизни составил 5 месяцев, максимальный — 65 месяцев. Медиана продолжительности жизни в группах составила 8.4, 22.3, и 26 месяцев соответственно.

Продолжительность жизни в группах представлена на рис. 4.

Кривая выживаемости пациентов на фоне комбинированного лечения характеризовалась крутым спуском практически на всем своем про-

тяжении, что свидетельствует о высоком риске летального исхода для данной категории пациентов. В соответствии с полученным графиком однолетняя выживаемость в группе пациентов, получавших РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин составила 80%, двухлетняя — 57%, пятилетняя — 15%.

### Обсуждение

На сегодняшний день радикальное лечение ПАГПЖ является сложной задачей. Прежде всего это связано с поздней диагностикой данной патологии. У 20% пациентов на момент первичного осмотра диагностируют III и IV стадии заболева-

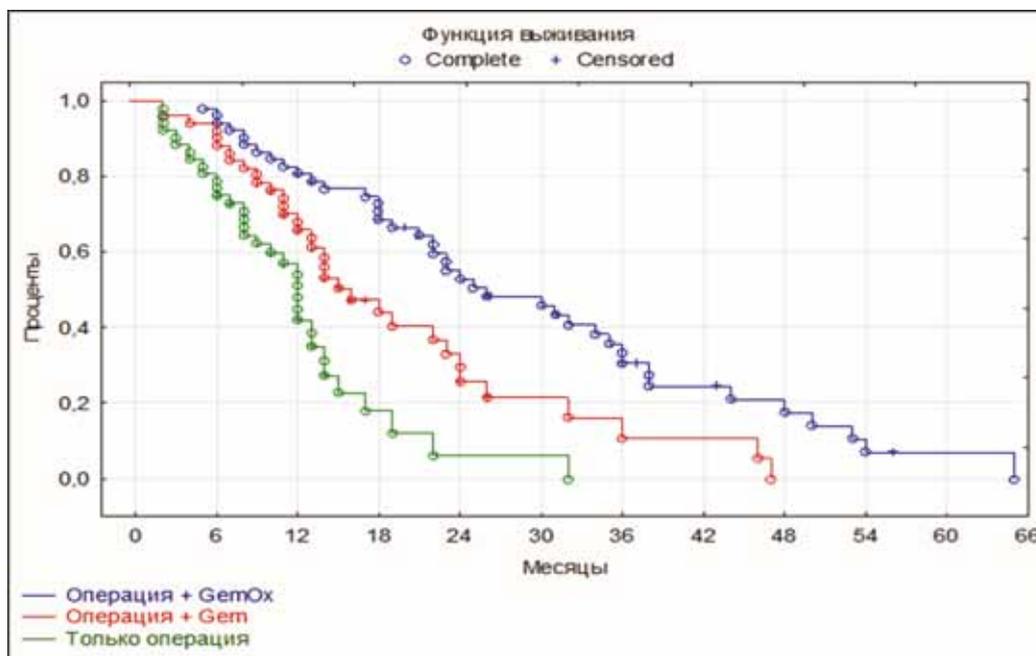


Рис. 4. Сравнение продолжительности жизни пациентов в группах, получавших различные виды лечения (N=157).  $p < 0,05$

ния [4]. В нашем исследовании у подавляющего числа пациентов диагностирована III стадия.

Отдаленные результаты оперативного лечения остаются неудовлетворительными. В работах Sperti, из 72 пациентов с ПАГПЖ, которым выполнена операция, местный рецидив возник в 72 % случаев, а у 62 % пациентов отмечено метастатическое поражение печени [15]. В нашем исследовании локорегионарный рецидив в группе пациентов, получавших только хирургическое лечение, отмечен у 63 % пациентов, а метастатическое поражение печени явилось причиной прогрессирования заболевания у 24 % больных в сроки от 2 до 30 месяцев. По данным литературы, цифра пятилетней выживаемости при проведении только оперативного лечения сильно варьирует в зависимости от гистологического типа опухоли и стадии заболевания и составляет, по разным данным, в среднем 5% [3, 4, 6].

Применение системного введения препарата гемцитабин в химиотерапевтическом лечении характеризовалось определенной токсичностью. При сочетании оперативного лечения с применением системной химиотерапии в адьювантном

режиме удалось добиться увеличения медианы безрецидивного периода и пятилетней выживаемости в сравнении с только лишь оперативным лечением [14].

Методика регионарной химиотерапии позволяет доставлять химиопрепараты селективно в сосуды опухоли [1].

В своих работах Ohigashi одним из первых установил, что РХТ с препаратом 5-фторурацил увеличивает прогноз и качество жизни пациентов с местно-распространенной аденокарциномой поджелудочной железы [13]. При использовании РХТ с препаратом гемцитабин у больных с ПАГПЖ удалось добиться увеличения общей продолжительности жизни пациентов и медианы безрецидивного периода [1, 5, 7].

Один из видов РХТ- селективная ХЭ опухолей головки поджелудочной железы была разработана и впервые применена в ЦНИРРИ в 1999 году. Особенность метода заключается в резком замедлении регионарного кровотока в опухоли путем селективной эмболизации её артерий цитостатиком в сверхжидком липидоле. Введенный эмболизат распределяется по микроциркуляторному

Таблица 1. Сравнение литературных данных медианы продолжительности жизни при различных схемах и вариантах РХТ

Исследование	Количество пациентов	Схема химиотерапии	Путь введения химиопрепаратов	Медиана продолжительности жизни (мес.)
Han et al., 2006 [8]	70	FAM	Чревной ствол	13,5
Ji et al., 2003 [10]	18	MF	Гастродуоденальная артерия, общая печеночная артерия	12,5
Liu et al., 2008 [11]	26	GP	Верхняя брыжеечная артерия	21
Hong et al., 2007 [9]	25	GF	Сосуды, питающие опухоль	10
ФГБУ РНЦРХТ, 2013	51	Gem	Гастродуоденальная артерия	18
ФГБУ РНЦРХТ, 2017	52	GemOx	Гастродуоденальная артерия	23

руслу с последующей диффузией в ткани. Такой механизм обеспечивает продленное воздействие высокой дозы химиопрепарата непосредственно в ткани опухоли, обеспечивая, тем самым, повышение противоопухолевого эффекта. Сочетание неoadьювантной селективной регионарной ХЭ и адьювантной химиотерапии препаратом гемцитабин у пациентов с ПАГПЖ позволило значительно улучшить отдаленные результаты лечения [7].

Сравнительные литературные данные медианы продолжительности жизни при различных схемах и вариантах периоперационного внутриартериального введения представлены в табл. 1.

### Выводы

1. Применение внутриартериальной периоперационной химиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин характеризуется низкой токсичностью и высокой эффективностью.

2. Актуальным является поиск новых эффективных схем РХТ.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Пятаев Н.А., Мельцаев Г.Г., Скопин П.И. и др. Таргетный транспорт противоопухолевых химиопрепаратов: современные технологии и перспективы развития // Приволжский онкологический вестник. — 2012. — Т. 3. — № 3. — С. 47-58.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 году. — М.: Издательская группа РОНЦ, 2014. — 226 с.
3. Егоров В.И., Петров Р.В., Старостина Н.С. Результаты тотальной панкреатэктомии при злокачественных опухолях поджелудочной железы. / Тезисы 41-й научной сессии ЦНИИГ // Гастроэнтерология. — 2015. — № 2 (103). — Часть II. — С. 48.
4. Yu J., Blackford A.L., Dal Molin M. et al. Time to progression of pancreatic ductal adenocarcinoma from low-to-high tumor stages // Gut. — 2015. — Vol. 64. — P. 1783-1789.
5. Тибилов А.М., Байматов М.С. Регионарная химиотерапия при неоперабельном раке поджелудочной железы // Диагн. Интервенц. Радиол. — 2007. — Т. 3. — № 2. — С. 40-43.
6. Cameron J.L., He J. Two thousand consecutive pancreaticoduodenectomies // J. Am. Coll. Surg. — 2015. — Vol. 220. — № 4. — P. 530-536.
7. Granov D.A., Pavlovsky A.V., Shapoval S.V. et al. Neoadjuvant arterial oil chemoembolization and celiac axis chemoinfusion following curative resection of pancreatic carcinoma. Preliminary results // Hepato-gastroenterol. — 2007. — Vol. 57. — № 3. — P. 27.
8. Han H., Yin X., Meng J., He Y. et al. Prospective randomized clinical trial of two drug delivery pathway in the treatment of inoperable advanced pancreatic carcinoma // Chin. J. Diges Dis. — 2006. — Vol. 7. — № 3. — P. 45-48.
9. Hong G., Zhou J., Liang B. A Clinical Study on Continuous Transarterial Infusion Chemotherapy with Gemcitabine and 5-fluorouracil in Treating Patients with Advanced Pancreatic Carcinoma // Cancer prev. — 2007. — Vol. 33. — № 5. — P. 54-56.

10. Ji Z., Wang Y., Chen X., Wu T. Peripancreatic artery ligation and artery infusion chemotherapy for advanced pancreatic carcinoma // Chin. Med. J. — 2003. — Vol. 9. — P. 58-60.
11. Liu H., Li Y., Huang R., Huang X. Clinical Observation of Transarterial Infusion Chemotherapy of GP for Treatment of Advanced Pancreatic Carcinoma // Jof. Bas. Clin. Oncol. — 2008. — Vol. 21. — P. 479-481.
12. Louvet C., Labianca R., Hammel P., Lledo G. et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: Results of a GERCOR and GISCAD Phase III Trial // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23. — № 15. — P.3509-3516.
13. Ohigashi H, Ishikawa O, Imaoka S, et al. A new method of intraarterial regional chemotherapy with more selective drug delivery for locally advanced pancreatic cancer // Hepato-gastroenterology. — 1995. — Vol. 43. — P. 338-345.
14. Russo S., Wasif M. Neoadjuvant therapy for pancreatic cancer: an ongoing debate // Therap. Adv Gastroenterol. — 2016. — Vol. 94. — P. 429-436.
15. Sperti C., Pasquali C., Piccoli A. et al. Recurrence after resection for ductal adenocarcinoma of the pancreas // World J. Surg. — 1997. — Vol. 21. — P. 195-200.

Поступила в редакцию 02.08.2017 г.

*A.V. Pavlovsky, A.A. Polikarpov, V.E. Moiseenko,  
S.A. Popov, A.A. Statsenko, D.A. Granov*

### **Long-term results of combined treatment for ductal pancreatic head adenocarcinoma by means of intraarterial perioperative chemotherapy with oxaliplatin and gemcitabine**

A.M Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies  
St. Petersburg

**Aim.** Evaluation of long-term results of perioperative regional chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in combined treatment of ductal adenocarcinoma of the pancreatic head.

**Material and methods.** The first group consisted of 52 patients who received combined treatment: neoadjuvant chemoembolization (CE) with gemcitabine (400 mg / m<sup>2</sup>) and oxaliplatin (50 mg / m<sup>2</sup>) (GemOx), operative treatment, as well as up to 6 courses of chemoinfusion (CI) in the celiac trunk of gemcitabine (1000 mg / m<sup>2</sup>) and oxaliplatin (75 mg / m<sup>2</sup>) in the adjuvant regime. In the second group of 51 patients, perioperative regional chemotherapy (neoadjuvant CE and adjuvant CI) with gemcitabine (1000 mg / m<sup>2</sup>) (Gem) was performed. 54 patients of the third group performed only operative intervention.

**Results.** No complications associated with medical-diagnostic angiography and catheterization were observed. The median of life expectancy in the group of patients who received only operative treatment was 8.4 ± 1.2 months, in the group of perioperative chemotherapy Gem-22.3 ± 1.5, in the group of patients who underwent perioperative regional chemotherapy GemOx-26 ± 1.1 months. Five-year survival rates in the groups were 0%, 10% and 13% and respectively

**Conclusions.** A use of regional chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin can be regarded as a useful and effective step in combined treatment of pancreatic head adenocarcinoma.

**Key words:** ductal adenocarcinoma, pancreaticoduodenal resection, regional chemotherapy, combined therapy