

На правах рукописи

Моисеенко Владислав Евгеньевич

**ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ
РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ
ГЕМЦИТАБИН И ОКСАЛИПЛАТИН В КОМБИНИРОВАННОМ
ЛЕЧЕНИИ ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ
ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

Специальность: 14.01.12. – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук **Павловский Александр Васильевич**

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Поликарпов Алексей Александрович**

Официальные оппоненты:

Проценко Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук. Федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ведущий научный сотрудник отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации.

Коханенко Николай Юрьевич - доктор медицинских наук, профессор. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Заведующий кафедрой факультетской хирургии им. профессора А.А. Русанова.

Ведущее учреждение: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « 27 » 06 2018 г. в 12.00 на заседании диссертационного совета Д.208.116.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М.Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России и на сайте центра <https://rncrst.ru/dissertacionnyj-совет/dissertacionnyie-issledovaniya>

Автореферат разослан « ___ » _____ 2018 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Мус Виктор Федорович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

На сегодняшний день лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) представляет сложную проблему онкологии и хирургии. В первую очередь это связано с неуклонным ростом заболеваемости данной патологией. В 2015 году РПЖ занимал 13-е место, в мире среди всех онкологических заболеваний [Siegel R.L. et al., 2015], а в 2016 уже находился на 11-й позиции [Pic M. et al., 2016]. В России в 2012 году среди мужчин РПЖ соответствовал 5-му месту среди всех онкологических заболеваний. Анализ статистических данных свидетельствует о росте заболеваемости и смертности от РПЖ в России [Беляев А.М. с соавт., 2016]. Головка поджелудочной железы поражается в 75–80%, а гистологически в 85% случаев РПЖ представлен клетками протоковой аденокарциномы [Yu J. et al., 2015]. Одной из важных причин неблагоприятного прогноза протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы (ПАГПЖ) является позднее обращение пациентов за лечением. По данным Rossi L.M., на момент первичного обращения пациентов с РПЖ только 20% из них имеют резектабельную стадию заболевания [Rossi L.M. et al., 2014]. Плохой прогноз при ПАГПЖ также обусловлен резистентностью опухоли ко многим химиотерапевтическим агентам, высоким потенциалом метастазирования и диссеминации опухоли [Kang M.J. et al., 2016]. Хирургическая операция длительное время являлась общепринятым способом лечения ПАГПЖ [Котив Б.Н., 2016]. Увеличение объема стандартных операций не привело к увеличению общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования оперированных пациентов [Kim P.T. et al., 2013; Hackert T. et al., 2015]. Несмотря на совершенствование методик, медиана выживаемости без прогрессирования после оперативного вмешательства по-прежнему не превышает 7 месяцев [Sperti C. et al., 1997; Hackert T. et al., 2015]. Местный рецидив одновременно с метастазами в печень имеет место у 78–100% больных [Cameron J.L. et al., 2015]. Пятилетняя выживаемость после хирургического вмешательства составляет от 4 до 5% [Михайлов И.В. и др., 2014; Seppänen H. et al., 2016], а медиана продолжительности жизни – от 11 до 20 месяцев [Wagner M. et al., 2004; Winter J. et al., 2006]. Применение системной химиотерапии в нео- и адьювантном режимах позволило улучшить прогноз больных с ПАГПЖ [Oettle H. et al., 2013]. ПАГПЖ является агрессивной опухолью и обладает гистологическими характеристиками, такими как перинеуральная инвазия и выраженная десмопластическая строма, способствующими быстрой диссеминации опухоли, а также устойчивости к применяемой химиотерапии, что создает необходимость в выборе агрессивных схем химиотерапевтического лечения [Peddi P.F. et al., 2012]. Гемцитабин является базовым препаратом, используемым при химиотерапии ПАГПЖ, однако эффективность монотерапии остается неудовлетворительной, а токсичность высокой [Переводчикова Н.И., 2017; O'Reilly E.M. et al., 2017]. Применение сочетания производных платины с гемцитабином признано эффективным в отношении ПАГПЖ и рекомендуется многими авторами, несмотря на высокий потенциал нейротоксичности и эметогенности [Моисеенко В.М. с соавт., 2013; Zhang S.H. et al., 2017]. Использование схем полихимиотерапии, таких как Folfirinox, Gem Nab-Pac и другие представляется перспективным, однако повсеместное применение последних ограничено сопутствующей патологией у больных и токсичностью [Marsh R. et al., 2015; Zhang S.H. et al., 2017]. Применение таргетных препаратов для лечения ПАГПЖ, находится на стадии клинических испытаний [Проценко С.А., 2010; Weiss G.J. et al., 2017]. В последнее десятилетие с целью улучшения результатов лечения в клиническую практику внедряются методы интервенционной радиологии, к которым относится внутриартериальная регионарная химиотерапия (РХТ) в виде химиоэмболизации (ХЭ) опухоли и химиоинфузии (ХИ), которые позволяют создавать пиковые концентрации

химиопрепаратов непосредственно в опухолевом узле, повышая эффективность лечения и значительно снижая токсичность химиотерапии [Гранов А.М. с соавт., 2013; Дзидзава И.И. с соавт., 2016]. На сегодняшний день не существует общепринятого стандарта применения внутриартериальной химиотерапии при ПАГПЖ. Собственный опыт выполнения периоперационной РХТ у больных ПАГПЖ демонстрирует высокую эффективность использования данной методики в комплексном лечении [Павловский А.В. с соавт., 2000]. РХТ с внутриартериальным введением препарата гемцитабин характеризовалась удовлетворительной переносимостью и умеренной токсичностью, а также позволила улучшить результаты комбинированного лечения ПАГПЖ [Гранов Д.А. с соавт., 2000]. Изучение эффективности сочетанных схем химиопрепаратов при проведении РХТ в комбинированном лечении пациентов с ПАГПЖ на сегодняшний день является актуальным.

Цель исследования

Целью проводимого исследования является повышение эффективности комбинированного лечения больных ПАГПЖ путем внутриартериального применения схемы полихимиотерапии с использованием препаратов гемцитабин и оксалиплатин.

Задачи исследования

1. Изучить и сравнить безопасность, гематологические и негематологические осложнения внутриартериального введения комбинации препаратов гемцитабин и оксалиплатин и монотерапии препаратом гемцитабин при проведении РХТ в комбинированном лечении ПАГПЖ.
2. Провести оценку и сравнить влияние ХЭ с использованием комбинации препаратов гемцитабин и оксалиплатин и монотерапии препаратом гемцитабин на возникновение послеоперационных осложнений.
3. Проанализировать и сравнить отдаленные результаты оперативного и комбинированного лечения ПАГПЖ с использованием ХЭ и ХИ в неoadьювантном режиме и ХИ в адьювантном режиме комбинацией препаратов гемцитабин и оксалиплатин и в монорежиме препаратом гемцитабин.
4. Проанализировать возможную связь морфологических показателей, таких как: степень дифференцировки, периневральная инвазия и выраженность десмопластической стромы с отдаленными результатами после комбинированного лечения ПАГПЖ с использованием РХТ комбинацией препаратов гемцитабин и оксалиплатин у пациентов с ПА и III клинической стадиями заболевания.

Научная новизна

Впервые в рамках клинического исследования получены сравнительные данные комбинированного лечения ПАГПЖ с применением внутриартериального введения комбинации препаратов гемцитабин и оксалиплатин и монотерапии препаратом гемцитабин при проведении РХТ и доказано преимущество платиносодержащей схемы.

Проведено сравнение нежелательных явлений при внутриартериальном введении комбинации препаратов гемцитабин и оксалиплатин с монотерапией препаратом гемцитабин при проведении РХТ в комбинированном лечении ПАГПЖ.

Доказано влияние морфологических факторов степени дифференцировки и десмопластической стромы у пациентов с ПА и III клиническими стадиями ПАГПЖ на отдаленные результаты комбинированного лечения.

Практическая ценность работы

На основании результатов проведенного исследования внедрена в клиническую практику схема внутриартериальной химиотерапии комбинацией препаратов гемцитабин

и оксалиплатин при проведении периоперационной регионарной химиотерапии пациентов с ПАГПЖ.

Предлагаемая схема внутриартериальной химиотерапии в комбинированном лечении ПАГПЖ является безопасной, а также позволяет увеличить выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость пациентов.

На основании проведенного исследования разработаны рекомендации по проведению периоперационной внутриартериальной РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин.

Доказана обоснованность расширенного патоморфологического исследования операционного материала с целью определения дифференцировки опухоли и оценки выраженности десмопластической стромы для прогнозирования результатов внутриартериальной химиотерапии в комбинированном лечении ПАГПЖ у пациентов с II и III клиническими стадиями заболевания.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение схемы РХТ с препаратами гемцитабин и оксалиплатин у пациентов с ПАГПЖ является безопасным.
2. Комбинация РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин позволяет улучшить отдаленные результаты лечения ПАГПЖ.
3. Степень гистологической дифференцировки и выраженная десмопластическая строма являются факторами отрицательного прогноза у пациентов с II и III стадиями заболевания при проведении комбинированного лечения с использованием внутриартериальной химиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин.

Апробация и внедрение работы

Работа проводилась в рамках основных плановых тем НИР института. Результаты исследования представлены в журнальных статьях, докладах на российских и международных конференциях. По теме диссертации опубликовано четыре статьи в медицинских журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

Апробация работы состоялась 07 февраля 2018 года на заседании проблемной комиссии по онкологии ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы. Изложена на 98 страницах машинописного текста, включает 13 таблиц и 25 рисунков. Список литературы состоит из 123 публикаций, в том числе 30 отечественных и 93 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведение всех лечебных манипуляций выполнялось только после подписания добровольного согласия. В контролируемое открытое нерандомизированное ретроспективное исследование включены материалы историй болезни 158 пациентов с подтвержденным диагнозом неметастатической ПАГПЖ, получавших комбинированное лечение в ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ и оперативное лечение в стационарах Санкт-Петербурга в период с 2009 по 2017 год.

Основную группу составили 52 пациента, которым выполнено комбинированное лечение – неоадьювантная ХЭ и ХИ препаратами гемцитабин и оксалиплатин, операция, а также до 6 циклов ХИ препаратами гемцитабин и оксалиплатин один раз в три недели в период с 2010 по 2017 год в ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ. Первая контрольная группа включала 55 пациентов, которым проводили неоадьювантную ХЭ препаратом гемцитабин, операцию, а также до 6 циклов ХИ препаратом гемцитабин один раз в три недели в ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ в период с 2009 по 2014 год. Вторую контрольную группу составили 51 человек, которым было выполнено только оперативное лечение в период с 2009 по 2016 год на кафедре госпитальной хирургии № 2 ПСПбГМУ им. И.П. Павлова, в СПб клинической больнице РАН, СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2», СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница».

Источниками информации служили: 1) история болезни; 2) амбулаторные карты; 3) журналы регистрации оперативных вмешательств.

Распределение больных по полу и возрасту в группах исследования представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных основной и контрольных группы по полу и возрасту

Возраст, лет	Основная группа (n=52)		Первая контрольная группа (n=55)		Вторая контрольная группа (n=51)	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30–39	1	2	0	1	2	0
40–49	4	4	6	5	4	6
50–59	8	6	9	5	9	5
60–69	6	7	6	8	7	7
70–79	7	6	7	6	5	5
80 лет и старше	1	0	1	1	1	0
Всего, n (%)	27 (51,9)	25 (48,1)	29 (52,7)	26 (47,3)	28 (54,9)	23 (0,0)

Как видно из представленной таблицы 1, пациенты в группах сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$).

В исследование включены пациенты с гистологической верификацией протоковой аденокарциномы. Степень дифференцировки опухоли в группах исследования представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Степень дифференцировки ПАГПЖ в группах исследования

Степень дифференцировки опухоли головки поджелудочной железы	Основная группа (n=52)		Первая контрольная группа (n=55)		Вторая контрольная группа (n=51)		x ²	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Низкодифференцированная протоковая аденокарцинома	11	21,1*	21	38,2*	22	43,1*	6,17	p=0,05
Умеренно дифференцированная протоковая аденокарцинома	26	50,0*	8	14,5*	6	11,7*	24,63	p=0,0001
Высокодифференцированная протоковая аденокарцинома	13	25,0**	19	34,5**	18	35,9**	1,68	p=0,432
Недифференцированная протоковая аденокарцинома	2	3,9**	7	12,8**	5	9,3**	2,23	p=0,328
Всего	52	100,0	55	100,0	51	100,0		

* – различия достоверны по сравнению с соответствующими контрольными группами;

** – различия недостоверны по сравнению с соответствующими контрольными группами.

Как следует из таблицы 2, в основной группе исследования достоверно преобладали низкодифференцированные и умеренно дифференцированные формы ПАГПЖ по сравнению с контрольными группами.

Оценка стадии заболевания перед началом лечения проводилась на основе классификации TNM 7 пересмотра [Sobin L. et. al, 2009] таблица 3.

Таблица 3 – Стадии рака головки поджелудочной железы в группах исследования

Стадии	T.N.M.	Основная группа (n=52)		Первая контрольная группа (n=55)		Вторая контрольная группа (n=51)		x ²	p
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
I B	T2N0M0	8	15,3**	5	9,1**	3	5,8**	3,22	p=0,201
II A	T3N0M0	18	34,7*	29	52,7*	30	58,8*	6,54	p=0,038
II B	T1-3N1M0	13	25,0**	17	30,9**	13	25,6**	0,52	p=0,771
III	T4N0-1M0	13	25,0*	4	7,3*	5	9,8*	9,59	p=0,009
Всего		52	100,0	55	100,0	51	100,0		

* – различия достоверны по сравнению с соответствующими контрольными группами;

** – различия недостоверны по сравнению с соответствующими контрольными группами.

Как видно из представленной таблицы 3, в основной группе достоверно преобладали пациенты с IIА и III стадиями заболевания по сравнению с контрольными группами.

До начала и на всех этапах лечения всем пациентам проводилась оценка общего статуса ECOG-ВОЗ. На момент первичного осмотра в группах исследования у большинства пациентов общее состояние оценено в 0-I балл ECOG, таким образом в клинической картине присутствовали симптомы заболевания, но состояние больных оценено ближе к нормальному ($p=0,74$).

Пациенты в группах исследования стратифицированы по полу, возрасту, гистологической дифференцировке опухоли, стадии заболевания и общему статусу ECOG.

Периоперационная ангиография

После проведения стандартного комплекса обследований выполняли диагностическую ангиографию по принятой в клинике методике. Верхнюю мезентерикографию и целиакографию проводили с целью изучения сосудистой анатомии гепатопанкреатобилиарной зоны, выявления характера васкуляризации опухоли и источников ее кровоснабжения.

В основной и первой контрольной группах пациентов ангиография выполнена у 52 (100%) и 51 (100%) соответственно.

Диагностическую ангиографию проводили в специализированной рентгенооперационной. В обязательном порядке пациента знакомили с информационным листом согласия. Процедура выполнялась только с добровольного письменного согласия пациента. За 20 минут до подачи в операционную выполняли премедикацию наркотическими анальгетиками.

Пациента укладывали в горизонтальном положении на столе ангиографического комплекса Siemens Artis Zee Biplane (Германия) и Toshiba Monoplane (Япония). Условия рентгенографии соответствовали рекомендациям производителя: напряжение на трубке 90–100 кВт, сила тока 240–320 мА, выдержка 0,12 с. Расстояние фокус-детектор составляло 100 см. Сериография включала от 1 до 60 снимков в интервале от 1 до 24 с. В качестве контрастного вещества использовали водорастворимый йодсодержащий контрастный препарат (Ultravist, Германия; Optiray, Канада) от 240 до 370 мг/мл. На одну инъекцию расходовали от 10–15 мл (при суперселективном введении – до 40–60 мл) контрастного вещества, считая предельной дозой для одной процедуры 300 мл при нормальной и 150 мл при нарушенной функции почек. Скорость введения автоматическим шприцем варьировала от 1 до 6 мл/с и выбиралась с учетом скорости кровотока в исследуемом сосуде.

Под местной анестезией 0,5%-ным раствором новокаина по 5–10 мл выполняли трансфеморальную катетеризацию сосуда по методике Сельдингера. Иглу вводили в бедренную артерию на 2 см ниже паховой связки в направлении пульсации. В просвет неподвижно удерживаемой иглы подавали металлический проводник. После прохождения проводника в аорту иглу удаляли. Из проводников наиболее часто применяли G-образные и прямые (Bentson, Cordis; США) диаметром 0,88–0,95 мм, а также полиэтиленовые Glidewire (Terumo; Япония), Roadrunner (Cook; США). На наружный конец проводника надевали катетер и вводили в бедренную артерию, а затем в аорту. Использовали висцеральные катетеры диаметром 4–5 F (1 F=0,3 мм) (Cordis, Cook, Terumo). После этого проводник удаляли. Далее производили рентгенологический контроль положения инструмента в артерии. На ангиограммах проводили оценку артерий, кровоснабжающих опухоль, и возможность селективной катетеризации питающих артерий.

Методы лечения в основной группе

Первым этапом комбинированного лечения проводили селективную артериальную масляную ХЭ с последующей ХИ. За 12 часов до проведения процедуры с целью профилактики постэмболизационного панкреатита вводили октреотид 100 мкг подкожно.

Проводили тугое эластичное бинтование нижних конечностей. После этапа диагностической ангиографии в ветви гастродуоденальной артерии вводили химиоэмболизат, представляющий собой суспензию препарата оксалиплатин (75 мг/м^2), растворенного в 3 мл сверхжидкого липиодола. В случае если выявлялась расширенная правая желудочно-сальниковая артерия, проводили перераспределительную эмболизацию, путем установки в ее устье металлических спиралей, за счет чего попадание эмболизата в нецелевые артерии желудка, двенадцатиперстной кишки, тела и хвоста поджелудочной железы удавалось избежать.

После окончания процедуры оставляли катетер в чревном стволе для проведения химиоинфузии препаратом гемцитабин (750 мг/м^2), которую выполняли при помощи шприца-инфузомата на протяжении 3 часов на фоне проведения инфузионной и антиэметической терапии. По окончании процедуры катетер удаляли, накладывали давящую повязку. Пациента оставляли под наблюдение дежурного персонала. Эластичные бинты снимали через 12 часов после удаления катетера.

Оперативное лечение

Операция в объеме гастропанкреатодуоденальной резекции включала следующие этапы: этап мобилизации, этап резекции, реконструктивный этап.

При мобилизации после ревизии органов брюшной полости вскрывали полость сальниковой сумки, рассекая желудочно-толстокишечную связку (*lig. gastrocolicum*), проводили мобилизацию двенадцатиперстной кишки по методике Кохера. В дальнейшем пересекали общий желчный проток (с обязательным отправлением края резекции на срочное гистологическое исследование), производили дистальную резекцию желудка, резецировали тонкую кишку. Железу пересекали на уровне перешейка (участок края резекции отправляли на срочное гистологическое исследование). Пересекали анатомические структуры, идущие от крючковидного отростка. Реконструктивный этап выполняли путем формирования гастро-энтеро-, билиодигестивного и панкреатико-еюнального анастомозов на отключенной по Ру петле тонкой кишки.

Адьювантная химиоинфузия в чревный ствол

Через 6 недель после выполнения операции пациентам выполняли до 6 циклов ХИ в чревный ствол один раз в три недели. Методика пункции и катетеризации не отличалась от таковой при выполнении неoadьювантной РХТ. Пациентам после катетеризации чревного ствола проводили инфузию препаратов гемцитабин 750 мг/м^2 и оксалиплатин 50 мг/м^2 , растворенных в 100 мл физиологического раствора при помощи шприца-инфузомата ВВrown (Германия) на протяжении 180 минут.

Методы лечения в первой контрольной группе

Периоперационная РХТ в первой контрольной группе проведена 51 пациенту. Процедура лечебно-диагностической ангиографии выполнялась по вышеописанной методике. ХЭ проводили путем селективного введения препарата гемцитабин (400 мг/м^2) в 3 мл суспензии сверхжидкого липиодола. ХИ выполнялась до 6 циклов препаратом гемцитабин (1000 мг/м^2) в чревный ствол один раз в три недели.

Методы лечения во второй контрольной группе

Пациентам второй контрольной группы выполнено только оперативное лечение. Выполнение оперативного этапа методологически не различалось в группах исследования.

Морфологическое исследование

Патоморфологическое исследование проводили на маркированном нефиксированном биопсийном и операционном материалах. Оценивали степень дифференцировки опухоли, инвазии окружающих органов, крупных сосудов, опухолевых

эмболов в сосудах, а также исследовали все лимфатические узлы, изучали проксимальный и дистальный края резекции удаленного комплекса, отдельно исследовалась периневральная инвазия и степень развития десмопластической стромы.

**Анализ выживаемости пациентов основной группы
в зависимости от анатомо-морфологических особенностей ПАГПЖ
на фоне комбинированного лечения**

В исследовании нами был проведен анализ связи выживаемости на фоне периоперационной РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин и анатомо-морфологических факторов у пациентов с ПА и III стадиями заболевания. К этим факторам мы относили: степень гистологической дифференцировки, периневральную инвазию и выраженность десмопластической стромы.

Критерии безопасности и эффективности лечения.

Послеэмболизационный период

Анализировали степень тяжести послеэмболизационного панкреатита с использованием критериев Atlanta [Banks P. et al., 2017].

Послеоперационные осложнения

Ранжирование послеоперационных осложнений проводили в соответствии с классификацией Clavien–Dindo [Dindo D. et al., 2004].

Анализ переносимости химиотерапии

При анализе нежелательных явлений РХТ проводили оценку результатов лабораторной диагностики и сбора жалоб у пациентов на 1-е и 3-и сутки после проведения неоадьювантной ХЭ и ХИ, а также адьювантной ХИ. Вся полученная информация заносилась в дневники наблюдения. Жалобы больных разделяли на соотносимые с основным заболеванием и связанные с проведением РХТ. Для классификации нежелательных явлений применяли ранжирование по степеням (Grade) в соответствии с «Критериями стандартной терминологии нежелательных явлений» CTC-NCIC (ВОЗ) [Kaba et al., 2004]. Сравнение проводили с первой контрольной группой пациентов, получавших периоперационную РХТ препаратом гемцитабин.

Отдаленные результаты лечения

Общая выживаемость. Этот показатель рассчитывали от момента начала лечения до смерти пациента, применяли для цензурированных, но не группированных наблюдений времен жизни. Общую выживаемость оценивали непосредственно (без таблицы времен жизни) в процентах по методике Каплана–Майера.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП). Этот показатель рассчитывали как промежуток времени от неоадьювантной ХЭ до документально подтвержденного прогрессирования заболевания (местный рецидив, канцероматоз брюшины или отдаленное метастазирование), расчет выполнялся в процентах по методике Каплана–Майера.

Средняя продолжительность жизни. Рассчитывали как временной промежуток в месяцах, который в среднем предстоит прожить пациентам в исследовании с момента установления диагноза до смерти.

Медиана продолжительности жизни. Рассчитывали как время в месяцах, в течение которого осталась в живых половина пациентов.

Оценка эффективности лечения. Проводили динамический контроль уровня онкомаркера СА 19-9. У пациентов, получавших комбинированное лечение до неоадьювантной ХЭ и ХИ, после операции и в процессе адьювантной ХИ – для оценки определяли уровень онкомаркера СА 19-9 в крови с частотой 1 раз в 4 недели. Этапный контроль лечения проводили по стандартным критериям Response Evolution Criteria In

Solid Tumors (RECIST) 1.1 [Eisenhauer E. et al., 2009] с использованием стандартных методов лучевой диагностики.

Методы статистической обработки данных

Статистический анализ полученных в исследовании данных осуществлялся с использованием программы Statistica for Windows (v. 10.0) для обработки электронных таблиц. Достоверность результатов в группах определялась путем сравнительного анализа по Фишеру и критерию Пирсона χ^2 , достоверность средних значений определялась при помощи t-критерия (Стьюдента). Графики накопленного риска оценивались при помощи критерия Кокса [Герасимов А.Н., 2007].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Осложнения ангиографии

в группах пациентов с периоперационной РХТ

В нашем исследовании в группах пациентов, получавших периоперационную РХТ (107 человек), не было отмечено ни одного жизнеугрожающего осложнения ангиографии. У 13 человек (12,1%) в течение первых суток после выполнения пункции сосудов зарегистрирована неосложненная гематома в области пункции.

Постэмболизационный панкреатит

в группах пациентов с периоперационной РХТ

Постэмболизационный панкреатит в течение первых суток после выполнения ХЭ оксалиплатином и ХИ гемцитабином возник у 16 (30,7%) пациентов и не превышал I стадию по классификации Atlanta. В группе пациентов, получавших ХЭ препаратом гемцитабин – постэмболизационный панкреатит диагностирован у 11 (21,5%) человек. Выраженность его не превысила I стадию по классификации Atlanta. Частота и выраженность постэмболизационного панкреатита в группах достоверно не различалась ($p=0,2384$). Панкреатит купировали консервативно.

Результаты оценки нежелательных явлений РХТ

препаратами гемцитабин и оксалиплатин.

Сравнительная оценка выраженности нежелательных явлений в основной и первой контрольной группах представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Нежелательные явления у пациентов основной группы и первой контрольной группы

Нежелательное явление	Основная группа (n=52)		Первая контрольная группа (n=55)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Анемия (Grade 1–2)	5	9,6**	5	9,0**	0,0	0,974
Лейкопения (Grade 1–2)	2	3,8**	0	0,0**	2,0	0,157
Тромбоцитопения (Grade 1–2)	1	1,9**	2	3,6**	0,36	0,546
Рвота (Grade 1–2)	12	23,0**	5	9,0**	3,29	0,069
Диарея (Grade 1–2)	2	3,8**	0	0,0**	2,0	0,157

** – различия недостоверны по сравнению с контрольной группой.

Как следует из представленной таблицы 4, гематологические и негематологические нежелательные явления достоверно в группах не различались.

Влияние на систему гемостаза и изменений биохимических показателей крови, ассоциированных с применением РХТ, не наблюдалось ни у одного больного в обеих группах.

Клинико-лабораторные симптомы гепатотоксичности, нефротоксичности, нейропатии не выявлены нами ни у одного пациента в группах исследования.

Все нежелательные явления были признаны клинически незначимыми и не требовали прекращения лечения или снижения дозы препаратов. Следует также отметить отсутствие аллергических реакций на химиотерапевтические препараты. Отдаленной токсичности применяемой схемы нами зарегистрировано не было.

Сравнительная оценка послеоперационных осложнений в группах исследования

Послеоперационные осложнения в основной группе возникли у 28 (53,8%) и не превышали III в степени по классификации Clavien-Dindo. Оценка послеоперационных осложнений в группах пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная характеристика послеоперационных осложнений в группах пациентов

Послеоперационные осложнения	Основная группа (n=52)		Первая контрольная группа (n=55)		Вторая контрольная группа (n=51)		χ^2	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%		
Нагноение послеоперационной раны	18	34,6**	14	25,4**	20	39,2	1,17	0,55
Послеоперационный панкреатит	4	7,6**	5	9,0**	7	13,7	0,82	0,66
Несостоятельность панкреатикоэнтероанастомоза	2	3,8**	2	3,6**	3	5,8	0,23	0,89
Интраабдоминальный абсцесс	0	0,0**	2	3,6**	1	1,9	1,98	0,37
Тромбоз воротной вены	1	1,9**	1	1,8**	0	0,0	1,06	0,58

** – различия недостоверны по сравнению с соответствующими контрольными группами.

Как следует из представленных в таблице 5 данных, различий между послеоперационными осложнениями в группах исследования нами не было отмечено.

Отдаленные результаты комбинированного лечения ПАГПЖ в основной группе.

Характеристика выживаемости

База данных пациентов основной группы закрыта для анализа 06.02.2017 г. После выполнения первого этапа лечения (ХЭ и оперативного лечения) от 3 до 6 курсов адьювантной ХИ получили 48 (92,3%) пациентов. Менее 3 курсов ХИ получили,

соответственно 4 (7,6%) больных. Причинами завершения терапии явились у 3 больных – обострение сопутствующей соматической патологии, один пациент оформил письменный отказ от продолжения лечения. Тем не менее, все пациенты были включены в расчет результатов лечения.

К моменту начала статистического анализа умерли 39 (75,0%) пациентов основной группы, 13 (25,0%) человек живы, без признаков рецидива и прогрессирования заболевания. Минимальный срок продолжительности жизни составил 5 месяцев, максимальный – 65 месяцев.

Медиана продолжительности жизни пациентов в основной группе составила $23,3 \pm 2,2$ месяца, однолетняя выживаемость в группе составила 80,2%, двухлетняя – 57,1%, пятилетняя – 15,2%.

Выживаемость без прогрессирования (ВБП)

В основной группе прогрессирование ПАГПЖ в различные сроки зарегистрировано у 29 (55,7%) больных.

В сроки от 6 до 30 месяцев местный рецидив в области культи поджелудочной железы выявлен у 10 (19,2%) больных. Прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения печени отмечено у 17 (32,6%) человек по прошествии 12 месяцев с момента начала комбинированного лечения, а канцероматоз брюшины диагностирован у 6 (11,5%) больных также по прошествии 12 месяцев с момента начала лечения. Отдаленные метастазы в легкие выявлены у 2 (3,8%) пациентов.

Сравнительная оценка отдаленных результатов лечения пациентов с ПАГПЖ

Базы данных пациентов групп контроля закрыты для анализа 05.12.2014 г. К моменту анализа все пациенты обеих групп контроля умерли. Анализ проводился ретроспективно. В группе пациентов, получивших РХТ препаратом гемцитабин, максимальное количество курсов адьювантной ХИ выполнено 32 (62,7%) больным. Минимальное (1) количество курсов ХИ проведено 3 (5,8%) пациентам; причинами этого стали: письменный отказ одного пациента и смерть от сопутствующей патологии у двоих больных.

При сравнительной оценке медиана продолжительности жизни пациентов, которым было выполнено только оперативное лечение составила $5,2 \pm 1,4$ мес, у больных, получавших РХТ Gem – $18,3 \pm 2,8$ мес ($t = 2,24$; $p = 0,027526$) и РХТ GemOx – $23,2 \pm 2,2$ мес ($t = 1,40$; $p = 0,163285$). Средняя продолжительность жизни в контрольных группах составила $8,4 \pm 1,9$, $22,4 \pm 2,5$ ($t = 4,33$; $p = 0,000035$) и $26,1 \pm 2,4$ мес в основной группе ($t = 1,15$; $p = 0,25108$).

Сравнение общей выживаемости в группах исследования отображено на рисунке 1.

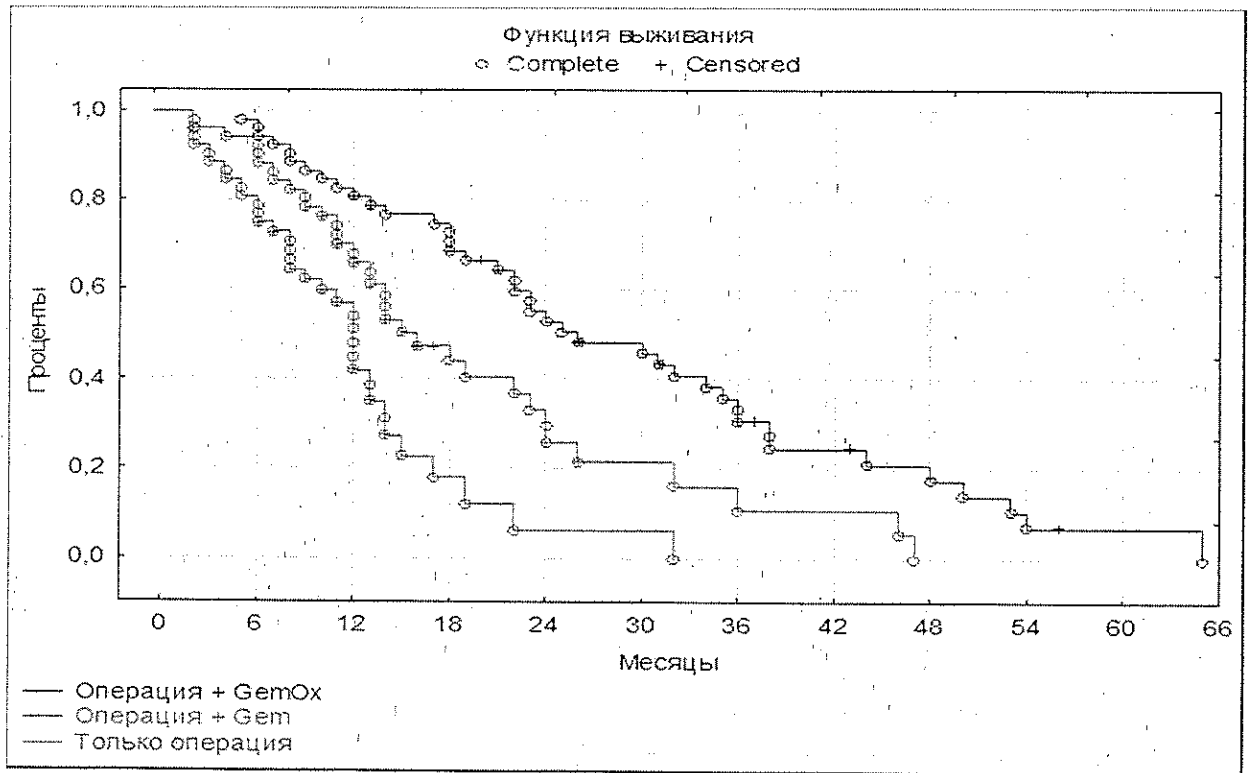


Рисунок 1 – Общая выживаемость в группах исследования

Из сравнительной оценки графиков общей выживаемости пациентов на рисунке 1 следует, что в группе больных, получавших периоперационную РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин одногодичная выживаемость составила 80%, во второй контрольной группе – 64%, в первой контрольной группе – 58% ($p=0,033$). Трехлетняя выживаемость зарегистрирована в основной и первой контрольной группах и составила 30 и 16% ($p<0,05$) соответственно. Пятилетняя выживаемость отмечена только в основной группе и составила 15% ($p<0,01$) соответственно.

Сравнительная оценка выживаемости без прогрессирования в группах показана на рисунке 2.

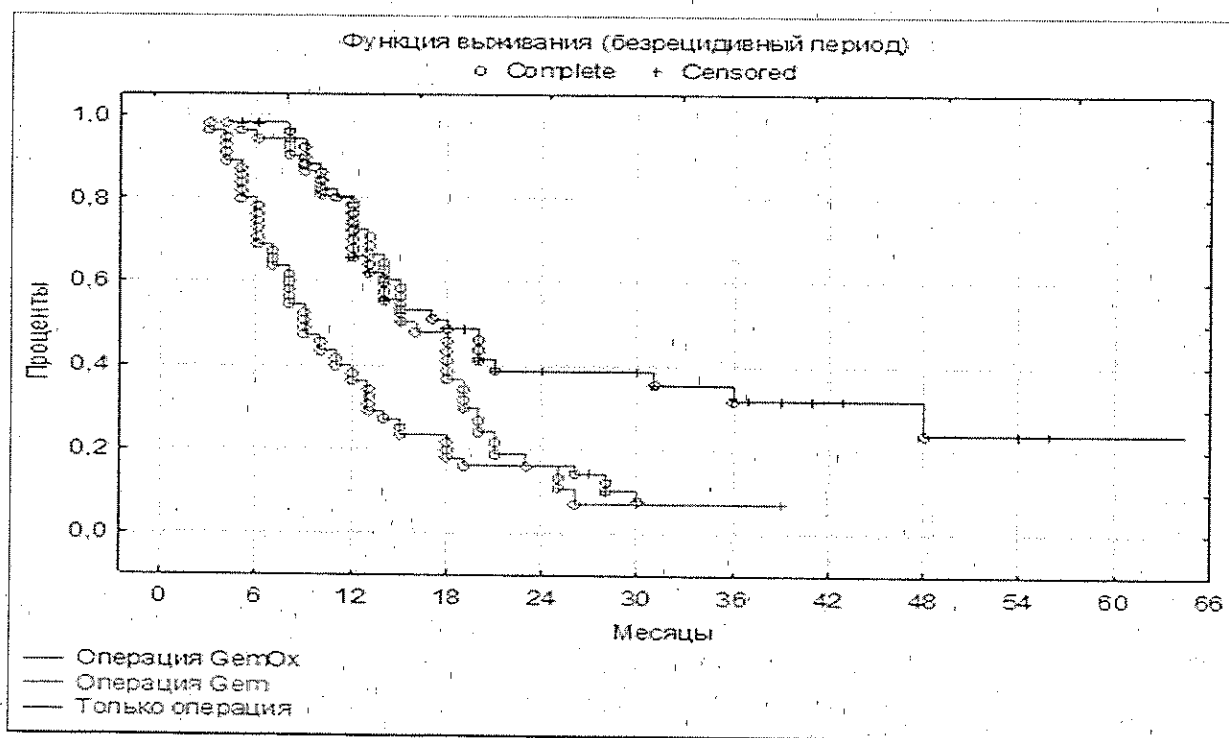
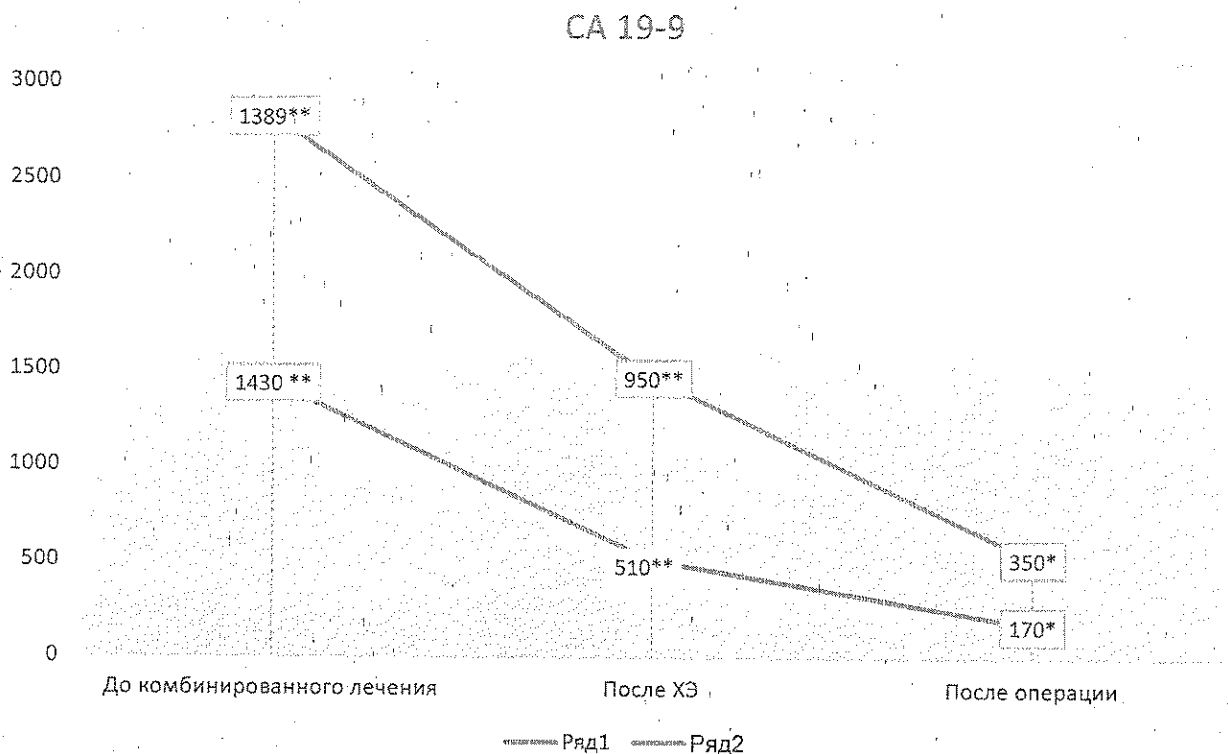


Рисунок 2 – Выживаемость без прогрессирования в группах пациентов (n=157) ($p < 0,05$)

Как следует из рисунка 2, годовичная выживаемость без прогрессирования в основной группе и первой контрольной группе составила 80%, во второй контрольной группе – 40% ($p < 0,01$). Трехлетняя ВБП в основной группе составила 37%, в первой контрольной группе – 14%, во второй контрольной группе трехлетняя ВБП – 0% ($p < 0,01$). Пятилетняя ВБП в основной группе составила 11%, в первой и второй контрольных группах пятилетняя ВБП не зарегистрирована.

Сравнение динамики онкомаркера в основной и первой контрольной группе

Из 52 пациентов основной группы у 42 (80,7%) человек на догоспитальном этапе выявлено увеличение значений исследованных онкомаркеров, в первой контрольной группе – у 39 (92,8%). Сравнение уровня онкомаркеров на этапах комбинированного лечения у пациентов основной и первой контрольной групп представлено на рисунке 3.



* – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($t = 7,86$; $t = 4,08$; $p=0,01$)

** – различия недостоверны по сравнению с контрольной группой ($t = 0,11$; $p=0,91$).

ряд 1 – основная группа

ряд 2 - первая контрольная группа

Рисунок 3 – Динамика уровня онкомаркера СА 19-9 у пациентов основной группы и первой контрольной группы на этапах комбинированного лечения

В соответствии с графиком на рисунке 3 следует, что достоверные различия в снижении уровня онкомаркеров выявлены у пациентов основной группы после неoadьювантной РХТ и оперативного вмешательства по сравнению с первой контрольной группой.

Степень гистологической дифференцировки опухоли

Статистический анализ связи дифференцировки опухоли с отдаленными результатами лечения на фоне комбинированного лечения в основной группе отображен на рисунке 4.

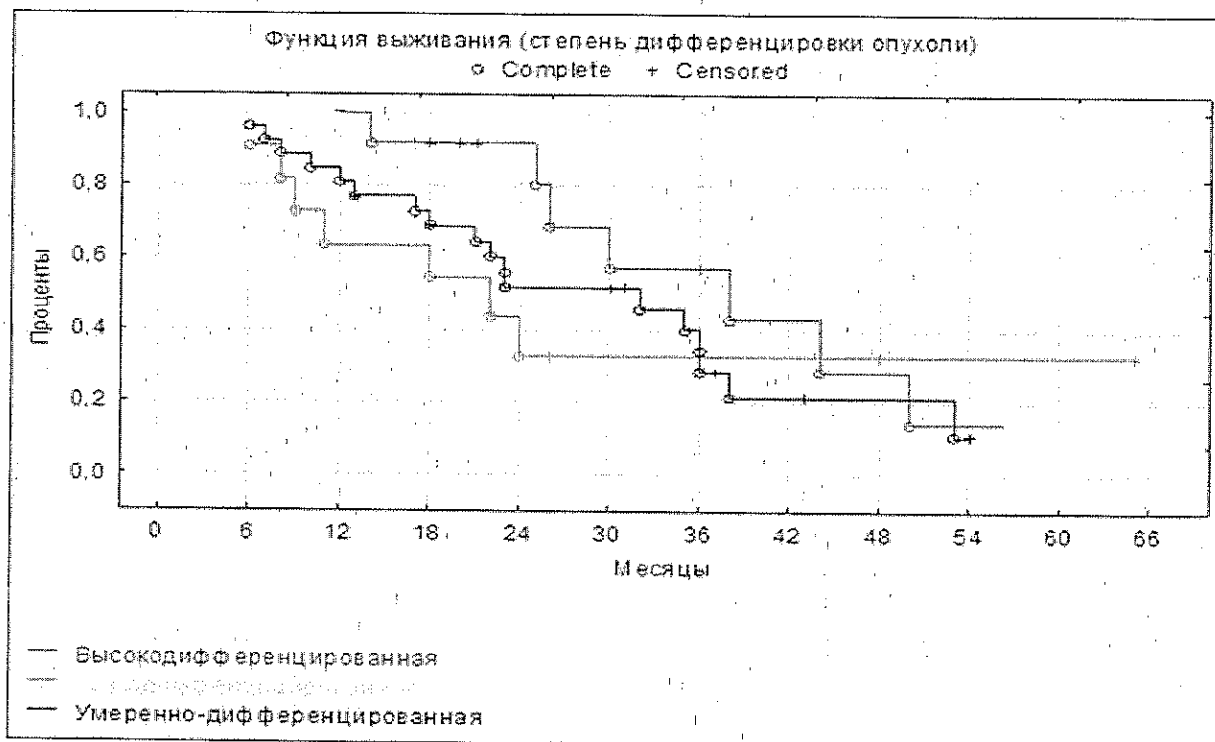


Рисунок 4 – Общая выживаемость пациентов основной группы (IIА и III клинические стадии) в зависимости от степени гистологической дифференцировки опухоли на фоне комбинированного лечения с РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин (n=31).

Как следует из графика на рисунке 4, тенденция более благоприятного прогноза одно-, двух-, трехлетней выживаемости на фоне комбинированного лечения с применением РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин отмечена у больных с высокодифференцированной аденокарциномой. У пациентов с умеренно дифференцированными формами ПАГПЖ различия в динамике выживаемости по сравнению с низкодифференцированной ПАГПЖ не выявлено. Достоверной разницы в четырехлетней выживаемости между пациентами в зависимости от степени гистологической дифференцировки не выявлено.

Периневральная инвазия

В проведенном нами исследовании у пациентов с IIА и III стадиями заболевания периневральная инвазия гистологически подтверждена у 9 (29%) больных основной группы. Влияние данной морфологической характеристики опухоли представлено на рисунке 5.

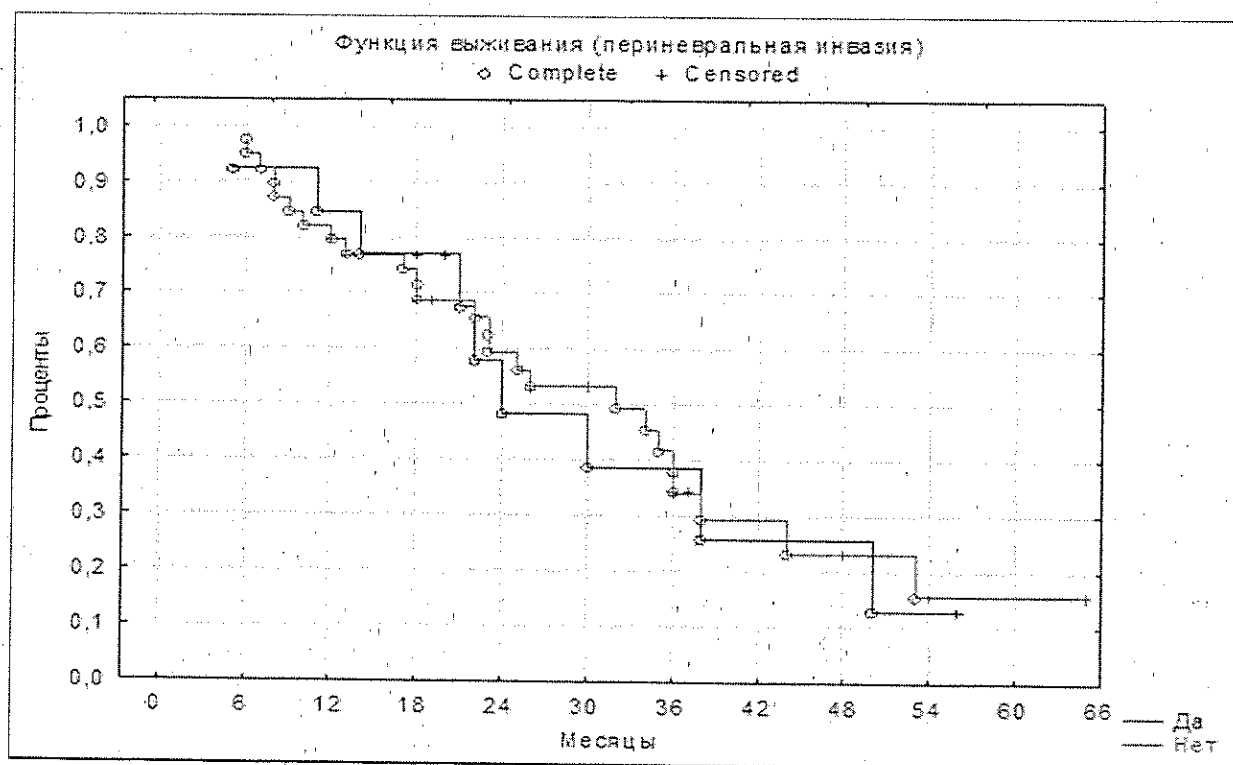


Рисунок 5 – Общая выживаемость пациентов основной группы (IIA и III клинические стадии) в зависимости от наличия периневральной инвазии на фоне РХТ гемцитабин и оксалиплатин (n=31).

Как следует из графика на рисунке 5, достоверных различий общей выживаемости на фоне комбинированного лечения между пациентами с выявленной периневральной инвазией и без нее не получено.

Выраженность десмопластической стромы

Из группы больных с IIA и III стадиями заболевания, которым проводилось дополнительное гистологическое исследование, морфологическое исследование выраженности десмопластической стромы выполнено у 16 (51,6%) человек.

Общая выживаемость пациентов основной группы (IIA и III клинические стадии) в зависимости от выраженности десмопластической стромы на фоне РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин представлена на рисунке 6.

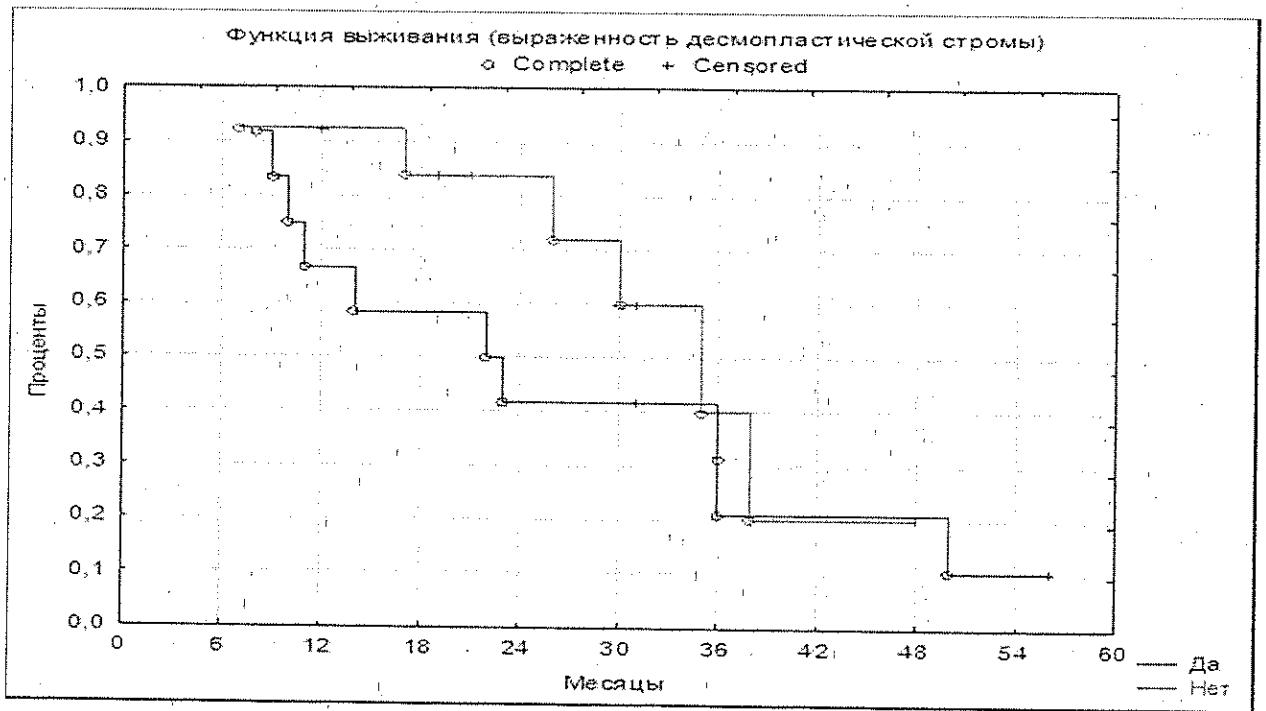


Рисунок 6 – Общая выживаемость пациентов основной группы (IIA и III клинические стадии) в зависимости от выраженности десмопластической стромы на фоне РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин (n=16)

Как следует из графика на рисунке 6, годовичная и двухлетняя выживаемость пациентов с гистологически подтвержденной выраженной десмопластической стромой на фоне проводимого лечения ниже, чем у пациентов с невыраженным стромальным компонентом опухоли. Разницы в четырехлетней выживаемости между пациентами нами не отмечено.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день радикальное лечение ПАГПЖ представляет сложную проблему онкологии. Одной из причин является несвоевременная постановка диагноза, связанная с поздним обращением пациентов в стационар. На момент первичного обращения пациентов с ПАГПЖ только 20% из них имеют резектабельную стадию заболевания [Rossi L.M. et al., 2014]. В нашем исследовании в основной группе IV стадия диагностирована только у 8 (15,3%) пациентов. В контрольных группах у подавляющего большинства больных также диагностированы IIA и III стадии ($p=0,038$; $p=0,009$). Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают ранее опубликованные данные. По немногочисленным данным литературы, наиболее опасным осложнением ХЭ ПАГПЖ является возникновение тяжелых форм послеэмболизационного панкреатита, вызванного попаданием эмболизата в нецелевые артерии тела и хвоста поджелудочной железы [Davis J.L. et al., 2011]. В нашем исследовании данного осложнения удалось избежать за счет выполнения премедикации препаратом октреотид 100 мг за 12 часов до проведения процедуры и выполнения перераспределительной эмболизации. По данным исследования Louvet et al., в группе пациентов, получающих СХТ GemOx, по сравнению с группой монотерапии гемцитабином, отмечено преобладание таких нежелательных явлений, как рвота (Grade 3–4) (8,9% в группе GemOx против 3,2% в группе Gem), тромбоцитопения (Grade 3–4), (14,0% в группе GemOx против 3,2% в группе Gem), нейропатия (19,1% в группе GemOx против 0,0% в группе Gem). В нашем исследовании при

внутриартериальном введении комбинации препаратов гемцитабин и оксалиплатин нами не отмечено ни одного случая полинейропатии. Тромбоцитопения возникла у 1 (1,9%) пациента. Рвота зарегистрирована у 12 (23,0%) больных, что подтверждает общепринятое в литературе мнение о высокой эметогенности платиносодержащих схем химиотерапии, однако тяжесть данного нежелательного явления в нашем исследовании не превысила Grade 2.

Совершенствование хирургических методик позволило приблизить послеоперационную летальность к нулю и снизить частоту послеоперационных осложнений [Cameron J.L. et al., 2015; H. Seppänen et al., 2016; Котив Б.Н., 2016]. В нашей работе послеоперационной летальности удалось избежать во всех группах. Частота послеоперационных осложнений в исследуемых группах была сопоставима и достоверно не различалась. На сегодняшний день отдаленные результаты хирургического лечения ПАГПЖ признаются неудовлетворительными [Kang M.J. et al., 2016]. Одногодичная ВБП у пациентов, которым выполнено только оперативное лечение, не превышает 12–15 месяцев [Sperti C. et al., 1997]. По данным отечественных авторов, местный рецидив одновременно с метастазами в печень имеет место у 78,4–100% больных в первые 8–12 месяцев после операции [Патютко Ю.И. с соавт., 1998]. В проведенном нами исследовании одногодичная ВБП в группе пациентов, которым выполнено только оперативное вмешательство составила – 40%, а в первой контрольной и основной группе по 80% соответственно ($\chi^2=25,389$; $p<0,01$). Пятилетняя ВБП в основной группе составила 11%, в первой и второй контрольных группах – 0% ($\chi^2=27,392$; $p<0,01$).

В работе O'Reilly E.M. et al. (2014) при внутривенном применении препарата оксалиплатин в качестве нео- и адьювантной химиотерапии удалось достигнуть полуторагодичной выживаемости на уровне 18 месяцев у 63% пациентов с ПАГПЖ, медиана общей продолжительности жизни составила 27,2 месяца. Однако авторами отмечена выраженная токсичность данного препарата [O'Reilly E.M. et al., 2014]. Потенциальным недостатком исследования служит небольшое количество наблюдений ($n=38$). Результаты нашего исследования не выявили достоверно большей токсичности в основной группе при добавлении препарата оксалиплатин в схему РХТ.

На сегодняшний день в онкологии ведется активный анализ морфологических маркеров, способных предсказывать эффективность лечения пациентов с РГПЖ [Лядов К.А. с соавт., 2010; Moffitt R.A. et al., 2015; Akeberg D. et al., 2016]. Вышеуказанные авторы признают низкодифференцированную степень гистологической дифференцировки, наличие периневральной инвазии и выраженную десмопластическую строму в качестве показателей, негативно влияющих на результаты лечения. В нашем исследовании наиболее благоприятный прогноз при проведении комбинированного лечения у пациентов основной группы с II и III стадиями заболевания выявлен у больных с высокодифференцированными формами ПАГПЖ и слабовыраженной десмопластической стромой. Периневральная инвазия не влияла на отдаленные результаты комбинированного лечения.

Оценивая результаты проведенного исследования периоперационной РХТ, можно заключить, что препарат оксалиплатин при добавлении в схему внутриартериальной химиотерапии полностью реализует поставленную задачу – повышает эффективность комбинированного лечения пациентов с ПАГПЖ без усугубления токсичности. В сравнении с оперативным пособием и периоперационной РХТ в монорежиме препаратом гемцитабин предлагаемая схема демонстрирует преимущество в клинической эффективности, увеличивая отдаленные результаты лечения.

Таким образом, проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Периоперационная регионарная полихимиотерапия препаратами гемцитабин и оксалиплатин повышает эффективность комбинированного лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы. Трехлетняя выживаемость без прогрессирования при применении периоперационной внутриартериальной полихимиотерапии составила 37%, монохимиотерапии гемцитабином – 14%, при проведении только оперативного вмешательства – 0% ($p < 0,01$). При использовании периоперационной регионарной полихимиотерапии препаратами гемцитабин и оксалиплатин удалось достигнуть увеличения одно-, трех- и пятилетней выживаемости до 80, 37 и 11% соответственно, что достоверно выше, чем показатели при внутриартериальной монотерапии гемцитабином – 64, 15, и 0% и только оперативным лечением – 40, 0 и 0% соответственно ($p < 0,05$).

2. Комбинация препаратов гемцитабин и оксалиплатин при внутриартериальном применении обладает низкой токсичностью в сравнении с внутриартериальной монотерапией гемцитабином. Нежелательные гематологические и негематологические явления при полихимиотерапии не превышали 2 степени CTC-NCIC. При сравнении тяжести и частоты нежелательных явлений внутриартериальной поли- и монохимиотерапии достоверных различий не получено.

3. Периоперационная регионарная полихимиотерапия препаратами гемцитабин и оксалиплатин не влияла на послеоперационные осложнения у больных. Частота послеоперационных осложнений при применении внутриартериальной поли- и монохимиотерапии достоверно не различалась, а тяжесть осложнений не превышала III стадии Clavien–Dindo.

4. Отрицательное влияние на прогноз общей выживаемости пациентов с IIА и III клиническими стадиями, получающих периоперационную РХТ препаратами гемцитабин и оксалиплатин, оказывает низкая дифференцировка опухоли и выраженная десмопластическая строма. Периневральная инвазия не имеет влияния на продолжительность общей выживаемости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В случае выявления при ангиографии расширенной правой желудочно-сальниковой артерии необходимо проводить её эмболизацию путем установки металлических спиралей для предотвращения попадания эмболизата в артерии желудка и большого сальника.

2. Для профилактики послеэмболизационного панкреатита следует вводить препарат октреотид 600 мкг подкожно за 12 часов до проведения химиоэмболизации и 12 часов после неё.

3. При морфологически подтвержденной выраженной десмопластической строме и низкодифференцированной степени дифференцировки опухоли следует выполнять не менее 6 циклов адьювантной регионарной химиотерапии комбинированными схемами химиотерапии.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Павловский, А.В., Попов, С.А., Шаповал, С.В., Гранов, Д.А., Моисеенко, В.Е. Гастродуоденальная резекция головки поджелудочной железы, осложнившаяся тотальным панкреонекрозом // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2015. – Т. 20. - № 4. – С. 110–114.

2. Павловский, А.В., Попов, С.А., Майстренко, Д.Н., Моисеенко, В.Е. Радикальное хирургическое лечение больной с местно-распространенной аденокарциномой крючковидного отростка головки поджелудочной железы, осложненной ретроперитонеальной перфорацией двенадцатиперстной кишки // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2015. – Т: 174. - № 6. – С. 91–93.

3. Таразов, П.Г., Козлов, А.В., Гранов, Д.А., Павловский, А.В., Поликарпов, А.А., Розенгауз, Е.В., Попов, С.А., Власова, Е.В., Моисеенко, В.Е. Артериальная химиоинфузия у больных с местно-распространенным и метастатическим раком поджелудочной железы // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2016. – Т. 175. - №5. - С. 36–40.

4. Гранов, Д.А., Поликарпов, А.А., Павловский, А.В., Моисеенко, В.Е., Попов, С.А. Оценка безопасности внутриартериальной химиотерапии гемцитабином и оксалиплатином в комбинированном лечении аденокарциномы головки поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2017. Т 22. - № 2. – С. 54–59.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ПАГПЖ – протоковая аденокарцинома головки поджелудочной железы

РПЖ – рак поджелудочной железы

РХТ – регионарная химиотерапия

ХИ – химиоинфузия

ХЭ – химиоэмболизация