

© Коллектив авторов, 2013  
УДК 616.37-002-092-089

А. А. Поликарпов, А. В. Павловский, А. С. Гуло, А. С. Попов, П. Г. Таразов,  
Д. А. Гранов

## ОТДАЛЁННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО РЕНТГЕНОЭНДОВАСКУЛЯРНОГО И ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПРОТОВОКОВОЙ АДЕНОКАРЦИНОМОЙ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ  
(дир. — академик РАМН проф. А. М. Гранов), Санкт-Петербург

**Ключевые слова:** гастропанкреатодуоденальная резекция, химиоэмболизация, регионарная химиоинфузия

**Введение.** Наиболее эффективным методом лечения пациентов с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы (ПАГПЖ) остается хирургическая операция, однако удельный вес резектабельных случаев составляет лишь 5–15% [4, 5, 13, 18]. Стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) является самой распространённой радикальной операцией при ПАГПЖ, однако отдаленные результаты изолированной ГПДР остаются крайне неудовлетворительными: средняя продолжительность жизни (СПЖ) радикально оперированных больных составляет 8–18 мес, а 5-летняя выживаемость — всего 1–5% [3, 7, 19, 21]. В настоящее время большинство авторов признают необходимость дополнения ГПДР другими методами противоопухолевого лечения [10, 16, 17, 20].

Цель исследования — оценка отдаленных результатов комбинированного (хирургического и рентгеноэндоваскулярного) лечения пациентов с ПАГПЖ.

**Материал и методы.** Основой данной работы являются результаты лечения 105 пациентов с местно-распространённой нематастатической ПАГПЖ за период с 1999 по 2009 г. В основной группе у 51 пациента выполнили комбинированное лечение в объеме периоперационной регионарной химиотерапии гемцитабином и стандартную ГПДР. Данная группа больных получала

лечение в клинике РНЦРХТ. Контрольная группа из 54 пациентов, которым выполнили только ГПДР, была отобрана из материала проф. Н. Н. Артемьевой в различных хирургических стационарах Санкт-Петербурга. Пациенты обеих групп стратифицированы по полу, возрасту, степени гистологической дифференцировки ткани опухоли и стадии заболевания (T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0).

При поступлении наиболее частым осложнением в обеих группах была механическая желтуха — у 94 (89,4%) пациентов. У всех больных осуществляли декомпрессию желчных протоков: чрескожное чреспеченочное холангиодренирование (у 81%); хирургические обходные анастомозы (у 19%).

В основной группе лечение включало неоадьювантную внутриартериальную масляную химиоэмболизацию (ХЭ) ПАГПЖ, ГПДР и шесть курсов адьювантной внутриартериальной химиоинфузии (ХИ), в контрольной — только ГПДР.

Метод ХЭ опухоли ПЖ разработан и впервые применен в ЦНИРРИ МЗ РФ в 1999 г. [3]: чрезбедренным способом выполняли катетеризацию сосудов опухоли головки поджелудочной железы и селективно вводили суспензию 400–800 мг/м<sup>2</sup> гемцитабина в 3–8 мл сверхжидкого липиодола. Для адьювантной ХИ через 3–4 нед после ГПДР осуществляли катетеризацию чревного ствола и вводили 1000 мг гемцитабина на 100 мл физиологического раствора натрия хлорида в течение 1 ч с помощью инфузомата. Процедуры осуществляли 1 раз в 3–4 нед, 6 циклов.

ГПДР у всех 105 пациентов выполняли по стандартной методике проф. Н. Н. Артемьевой с лимфодиссекцией. Длительность операции — от 6 ч 35 мин до 13 ч 50 мин (в среднем 8,8 ч), кровопотеря — от 200 до 2000 мл (в среднем 854 мл).

Для получения данных о выживаемости использовались записи актов гражданского состояния. К настоящему времени все больные умерли, СПЖ и годовую выживаемость определяли прямым методом.

### Сведения об авторах:

Поликарпов Алексей Александрович (e-mail: pol1110@mail.ru), Павловский Александр Васильевич (e-mail: crirri@peterlink.ru), Гуло Алексей Сергеевич (e-mail: aleksei\_gulo@mail.ru), Попов Сергей Александрович (e-mail: spsergey27@mail.ru), Таразов Павел Гадельгараевич (e-mail: tarazovp@mail.ru), Гранов Дмитрий Анатольевич (e-mail: dmitriigranov@gmail.com), ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70

**Результаты и обсуждение.** У всех больных основной группы после выполнения внутриартериальной масляной ХЭ отмечался постэмболизационный синдром различной степени выраженности, который чаще всего проявлялся тошнотой и рвотой, болями в брюшной полости, повышением температуры тела. У большинства пациентов постэмболизационный синдром был купирован в 1-е сутки после эндоваскулярной процедуры. У 8 (15,6%) больных отмечались более выраженные клинические проявления, потребовавшие применения анальгетиков, введения противорвотных и антигистаминных препаратов, кортикостероидов и проведения дезинтоксикационной терапии в течение 3 сут. Некротических панкреатитов в постэмболизационном периоде и летальности не было. У всех пациентов после проведения неoadьювантной внутриартериальной масляной ХЭ была выполнена ГПДР в запланированные сроки — от 7 до 10 сут.

Чаще других в обеих группах наблюдались инфекционные осложнения. У 21 пациента (43,7%) основной и у 20 (40,8%) — контрольной группы развилось нагноение раны, послеоперационная пневмония возникла у 2 (4,2%) и у 3 (6,1%) соответственно. Тяжелыми осложнениями ГПДР в обеих группах, потребовавшими проведения релапаротомий, были панкреонекроз (2%), внутрибрюшинные абсцессы (4%), несостоятельность панкреатикодигестивного анастомоза (4%), перитонит (6%). Всего повторные оперативные вмешательства потребовалось провести у 8 пациентов основной и 9 — контрольной групп, что достоверно не отличалось. Послеоперационной летальности не было.

СПЖ у 54 оперированных больных контрольной группы по поводу ПАГПЖ составила

(8,4±2,1) мес. Показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости были 46, 20 и 13% соответственно.

Неoadьювантная масляная ХЭ опухоли головки ПЖ и адьювантная ХИ позволили достигнуть однолетней выживаемости в 80,4% наблюдений, 2-летней — в 58,8%, 3-летней — в 43,1%, а СПЖ составила (22,3±2,1) мес. Различия в показателях выживаемости для больных основной и контрольной группы статистически достоверны ( $p < 0,05$ ) (рис. 1).

Установлено, что сроки возникновения локо-регионарного рецидива в проекции ложа удаленной железы и забрюшинных лимфатических узлов статистически значимо отличались в основной и контрольной группах ( $p < 0,05$ ), что обусловило, соответственно, различия по показателям 1-, 2- и 3-летней выживаемости (рис. 2).

По данным современной литературы, наиболее эффективным методом лечения ПАГПЖ считается радикальная хирургическая операция, однако удельный вес резектабельных случаев низкий и составляет 5–15% [12]. Так, в нашем исследовании II стадия ПАГПЖ имела место лишь у 11 больных, что составило 11%. У подавляющего же большинства пациентов (89%) были диагностированы T3N0M0 и T3N1M0 стадии заболевания. У 94 (89,4%) больных заболевание впервые проявилось таким грозным осложнением, как механическая желтуха. Из них 57 (39%) пациентов поступили в клинику в тяжелом состоянии с признаками печеночной недостаточности и кахексии.

Совершенствование малоинвазивных методов предоперационной коррекции механической желтухи, анестезиологических пособий, хирургической техники привели к тому, что послеоперационная летальность, по данным мировой литературы, приблизилась к нулю, с приемлемым числом осложнений [2, 11]. Это соот-



Рис. 1. Показатели общей выживаемости в основной и контрольной группе

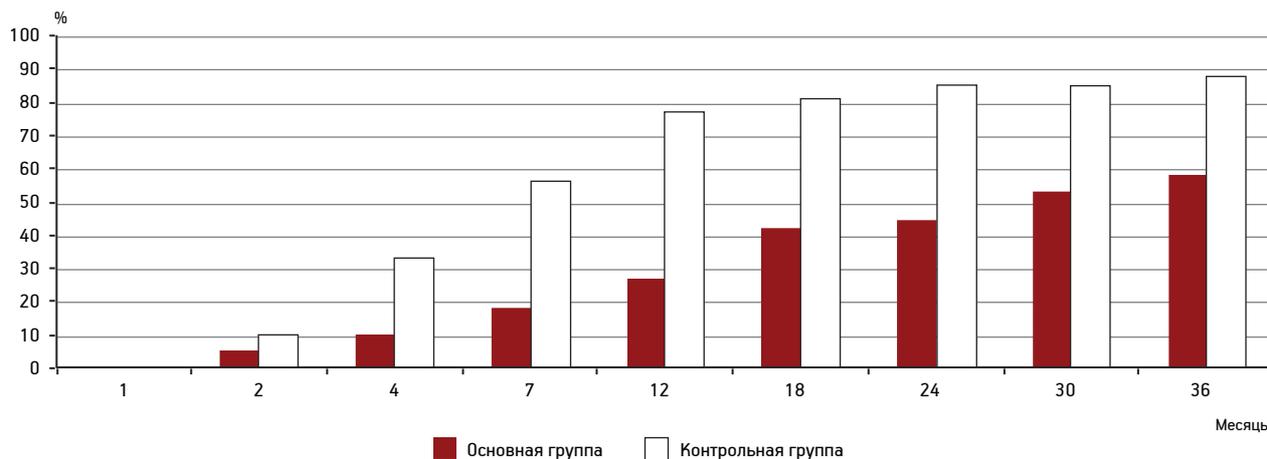


Рис. 2. Частота прогрессирования у больных основной и контрольной группы

ветствует и нашим данным. Послеоперационной летальности не было в обеих группах. Тяжелые осложнения ГПДР, повлекшие за собой проведение релапаротомий, в обеих группах достоверно не отличались: они имели место у 8 пациентов основной и 9 — контрольной групп.

Отдаленные результаты изолированной ГПДР остаются неудовлетворительными: медиана выживаемости не превышает 20 мес [9, 13]. В России СПЖ радикально оперированных больных составляет 8–10 мес, а 5-летняя выживаемость 1–5% [3, 4]. Это соответствует и результатам нашей работы. Так, СПЖ 54 больных контрольной группы составила  $(8,4 \pm 2,1)$  мес, а 3-летняя выживаемость — 13%. Все больные умерли от прогрессирования заболевания.

В настоящее время большинство авторов признают необходимость дополнения ГПДР другими методами противоопухолевого лечения ПАГПЖ [8, 16]. Традиционная системная противоопухолевая лекарственная терапия у большинства пациентов с ПАГПЖ малоэффективна и сопровождается большим числом осложнений, связанных с системной токсичностью: фебрильная нейтропения (у 30%), тяжелая диарея (у 20%), периферическая нейротоксичность (у 40%) [14, 19]. Лучевая терапия злокачественных новообразований поджелудочной железы лимитирована повреждающим воздействием на соседние органы.

Известно, что регионарное введение химиопрепаратов снижает проявление системной токсичности и, тем самым, расширяет возможности сочетания с другими методами противоопухолевого лечения. Однако в современной литературе имеются лишь единичные сообщения о результатах регионарной химиотерапии в комбинации с ГПДР при ПАГПЖ, при этом 2-летняя выживаемость — крайне низкая [9]. Так, N. Lygidakis и соавт. [15] применили

оригинальную схему комбинированной нео- и адьювантной терапии. Через ангиографический катетер в верхнюю брыжеечную артерию болюсно вводили  $100 \text{ мг/м}^2$  доцетаксела,  $1000 \text{ мг/м}^2$  гемцитабина и  $200 \text{ мг/м}^2$  карбоплатина в 10 мл сверхжидкого липиодола. Затем катетер перемещали в селезеночную артерию, соединяли с подкожной помпой и проводили иммунотерапию введением 1 мл пролейкина ежедневно в течение 10 сут. Еще через 10 сут пациентам выполняли ГПДР, а с 10-х суток послеоперационного периода иммуно- и болюсную химиотерапию повторяли в обратном порядке. В результате у 11 из 14 больных рецидива опухоли не отмечено в течение 9–29 мес, а 3 других пациентов живы с метастазами в печень или легкие 12–22 мес. Эти данные оказались значительно лучше, чем у 12 больных контрольной группы, из которых живы 6 человек: 3 — без рецидива в течение 9–20 мес и 3 — с локорегионарным рецидивом заболевания. Остальные 6 пациентов умерли от прогрессирования ПАГПЖ через 7–18 (в среднем 10) мес. Дальнейшее изучение этой схемы показало, что у больных, получавших адьювантную регионарную химиоиммунотерапию, показатели 2- и 5-летней выживаемости после ГПДР составили 65 и 18% соответственно [15].

Мы считаем целесообразным использовать комбинированный подход в лечении пациентов с ПАГПЖ. Предложенная в нашей клинике методика селективной ХЭ показала свою эффективность в лечении пациентов с нерезектабельной ПАГПЖ [1, 5]. Учитывая хорошую переносимость данной процедуры (сравнение частоты изменений биохимических показателей крови у больных основной группы до начала лечения и после выполнения внутриартериальной масляной ХЭ не получило статистически значимых различий), мы эмпирически выбрали следующий протокол лечения пациентов

с местно-распространённой ПАГПЖ: проведение однократной масляной ХЭ гемцитабином, ГПДР на 7–10-е сутки, адьювантная ХИ через 3–4 нед. В результате проведение периперационной регионарной химиотерапии гемцитабином у пациентов с местно-распространённой ПАГПЖ демонстрирует хорошие результаты в сочетании с ГПДР. СПЖ в основной группе составила (22,3±2,1) мес, а в контрольной — (8,4±2,1) мес ( $p < 0,05$ ). Остается актуальным изучение других схем регионарного введения химиопрепаратов, комбинация их с лучевой и системной химиотерапией, что, возможно, позволит получить более обнадеживающие результаты.

**Вывод.** Эффективность комбинированного рентгеноэндоваскулярного и хирургического лечения пациентов с ПАГПЖ достоверно выше, чем изолированной ГПДР.

*Коллектив авторов выражает глубокую благодарность профессору Нине Николаевне Артемьевой за предоставленные материалы.*

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Гранов Д. А., Павловский А. В., Таразов П. Г. Масляная артериальная химиоэмболизация: новый способ терапии рака поджелудочной железы // *Вопр. онкол.* 2003. № 5. С. 579–583.
- Кубышкин В. А., Шеголев А. И., Балукова О. В., Кочатков А. В. Отдаленные результаты лечения протоковой аденокарциномы головки поджелудочной железы: факторы, влияющие на прогноз течения заболевания // *Анн. хир. гепатол.* 2004. № 1. С. 129–134.
- Патютко Ю. И., Котельников А. Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М.: Медицина, 2007. 356 с.
- Патютко Ю. И., Сагайдак И. В. Диагностика и лечение рака поджелудочной железы // *Вестн. Российского онкол. научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН.* 2006. № 2. С. 37–38.
- Путов Н. В., Артемьева Н. Н., Коханенко Н. Ю. Рак поджелудочной железы. СПб.: Питер, 2005. 416 с.
- Polikarpov A. A., Pavlovskij A. V., Tarazov P. G., Granov D. A. Transcatheter arterial oily chemoembolization (TAOCE) in the treatment of pancreatic cancer: First experience // *Ann. Oncol.* 2000. Vol. 11. P. 144.
- Способ лечения злокачественных опухолей поджелудочной железы // Патент на изобретение № 2156137 / А. В. Павловский, П. Г. Таразов, Д. А. Гранов; 05.10.1999.
- Abrams R., Winter K., Regine W. et al. Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704- a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 82, № 2. P. 809–816.
- Alexakis N., Halloran C., Raraty M. et al. Current standards of surgery for pancreatic cancer // *Br. J. Surg.* 2004. Vol. 91, № 11. P. 1410–1427.
- Golcher H., Brunner T., Grabenbauer G. et al. Preoperative chemoradiation in adenocarcinoma of the pancreas. A single centre experience advocating a new treatment strategy // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 34, № 7. P. 756–764.
- Eshuis W., van der Gaag N., Rauws E. et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage // *Ann. Surg.* 2010. Vol. 252, № 5. P. 840–849.
- Kneuert P., Cunningham S., Cameron J. et al. Palliative surgical management of patients with unresectable pancreatic adenocarcinoma: trends and lessons learned from a large, single institution experience // *J. Gastrointest. Surg.* 2011. Vol. 15, № 11. P. 1917–1927.
- Kure S., Kaneko T., Takeda S. Analysis of long-term survivors after surgical resection for invasive pancreatic cancer // *HPB.* 2005. Vol. 7, № 2. P. 129–134.
- Lorgis V., Chauffert B., Gentil J., Ghiringhelli F. Influence of localization of primary tumor on effectiveness of 5-fluorouracil/leucovorin combined with irinotecan and oxaliplatin (FOLFIRINOX) in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma: a retrospective study. // *Anticancer Res.* 2012. Vol. 32, № 9. P. 4125–4130.
- Lygidakis N., Dedemati G., Spenzaris N., Theodoropoulou M. Unresectable pancreatic cancer: is a multi-modality approach a promising therapeutical alternative // *Hepatogastroenterol.* 1997. Vol. 44, № 16. P. 1222–1228.
- Neoptolemos J., Stocken D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer // *N. Eng. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 1200–1210.
- Ouaïssi M., Giger U., Louis G. et al. Ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: a focus on current diagnostic and surgical concepts // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 28, № 24. P. 3058–3069.
- Papalezova K., Tyler D., Blazer D. et al. Does preoperative therapy optimize outcomes in patients with resectable pancreatic cancer? // *J. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 106, № 1. P. 111–118.
- Picozzi V., Abrams R., Decker P. et al. Multicenter phase II trial of adjuvant therapy for resected pancreatic cancer using cisplatin, 5-fluorouracil, and interferon- $\alpha$ -2b-based chemoradiation: ACOSOG trial Z05031 // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22, № 2. P. 348–354.
- Tajima H., Ohta T., Kitagawa H. et al. Pilot study of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and oral S-1 for resectable pancreatic cancer // *Exp. Ther. Med.* 2012. Vol. 3, № 5. P. 787–792.
- Wente M., Shrikhande S., Müller M. et al. Pancreaticojejunostomy versus pancreaticogastrostomy: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Surg.* 2007. Vol. 193, № 2. P. 171–183.

Поступила в редакцию 27.03.2013 г.

A. A. Polikarpov, A. V. Pavlovsky, A. S. Gulo,  
A. S. Popov, P. G. Tarazov, D. A. Granov

#### LONG-TERM RESULTS OF COMBINED X-RAY ENDOVASCULAR SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH DUCTAL ADENOCARCINOMA OF THE PANCREATIC HEAD

Russian research centre of radiology and surgical technology of public health ministry of Russian Federation, Saint-Petersburg

On the basis of the results of treatment of 105 patients with locally advanced ductal adenocarcinoma of the pancreatic head the authors present the results of work over a period of time since 1999 to 2009. In the main group the combined treatment was used for 51 patients: the non-adjuvant selective chemoembolization of the pancreatic head adenocarcinoma was performed, than standard gastropancreatoduodenal resection with lymphodesection and 6 cycles of adjuvant chemoinfusion in celiac trunk were completed. In control group standard gastropancreatoduodenal resection was performed. In the group of combined treatment the 1-, 2-, 3-year survival rates consist of 80.4%, 58.8% and 43.1%, respectively. The average life span was 22.3±2.1 months. The average life span of 54 patient of control group was 8.4±2.1 months and a common 3-year survival consists of 13%. There was no lethality after the performance of X-ray endovascular procedures and gastropancreatoduodenal resection. Postoperative complications reliably didn't differ in both groups.

**Key words:** *gastropancreatoduodenal resection, chemoembolization, regional chemoinfusion*