

НАШ ОПЫТ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Касаткин В.Ф., Кит О.И., Максимов А.Ю., Джабаров Ф.Р., Горностаев А.С.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ.

С 2010 по 2012 г. В ФГБУ «РНИОИ» было прооперировано 20 пациентов с применением предоперационной модифицированной химиолучевой терапии рака поджелудочной железы. Средний возраст больных составил $60,3 \pm 0,5$ года. Удаленные препараты были исследованы на проточном цитометре с целью исследования клеточного цикла и клеточного состава опухоли, а также было выполнено стандартное морфологическое исследование для выявления патоморфоза опухолевой ткани. Установлено, что доля клеток в фазе синтеза в основной группе была в 1,4 раза меньше, чем в контрольной группе, и составила $6,6 \pm 0,4\%$, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен $9,1 \pm 0,4\%$. Отмечалось также снижение индекса пролиферации опухолевого клона клеток. Патоморфоз в опухоли проявлялся участками фиброза, миксоматоза, а также признаками апоптоза опухолевых клеток. Медиана выживаемости пациентов 19,5 месяца.

Ключевые слова: аденокарцинома поджелудочной железы, панкреатодуоденальная резекция, химиолучевая терапия.

OUR EXPERIENCE OF NEOADYUVANT CHEMO-BEAM THERAPY IN PANCREATIC CANCER TREATMENT

Kasatkin V.F., Kit O.I., Maksimov A.Y., Dzhabarov F.R., Gornostaev A.S.

Federal State «Rostov Scientific Research Institute of Oncology» of the Ministry of Health.

20 patients were operated with the use of modified chemo-beam therapy method in 2010-2012 in Rostov Scientific and Research Oncological Institute. The average age was 60.3 ± 0.5 . Postoperative material was examined by means of flow cytometry, in order to analyze tumor cell cycle and cellular composition of tumor cells, also standard histological study was made for investigation of pathomorphosis in tumor. The amount of cells in S phase in main group of patients was 1.4 time higher, the in control group and was equal to $6.6 \pm 0.4\%$, in control group that index was $9.1 \pm 0.4\%$. The decrease of mitotic index of proliferation was observed. during the examination of tumor cells by the method of fluorescence microscopy. Tumor pathomorphosis was characterized by signs of apoptosis tumor cells, areas of fibrosis, myxomatosis. Median survival was 19.5 months.

Key words: pancreas adenocarcinoma, chemoradiotherapy, pancreaticoduodenal resection.

С 2004 по 2009 г. отмечено увеличение абсолютного числа вновь выявленных больных как мужского (8,1%), так и женского (13,1%) пола. В России в 2009 г. выявлено 14 723 больных раком поджелудочной железы. Доля рака поджелудочной железы в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями органов пищеварения в России составила 11,4%, что соответствует 4-му ранговому месту после рака желудка, ободочной и прямой кишки [2].

Основным методом лечения РПЖ является хирургический. Однако, несмотря на совершенствование техники операции и интенсивной терапии, результаты лечения рака поджелудочной железы остаются неудовлетворительными. Продолжительность жизни пациентов после перенесенного радикального вмешательства не превышает 12–18 месяцев, а пятилетняя выживаемость среди всех диагностированных случаев рака поджелудочной железы не превышает 1% [4; 5].

Значение лучевой терапии, химиотерапии и химиолучевой терапии в лечении рака поджелудочной железы продолжает исследоваться, хотя их использование в виде адъювантной терапии остается спорным [6]. Попытки адъювантного лечения с помощью химиотерапии без сопутствующего облучения ложа удаленной опухоли не дают хороших результатов. Так, крупное американское рандомизированное исследование сообщает об отсутствии значимых различий выживаемости больных основной и контрольной группы. Сходные данные получены и в японских работах [1].

Основная часть опубликованных исследований 2-й фазы и ретроспективных анализов, посвященных предоперационной химиорадиотерапии данного заболевания, демонстрируют улучшение выживаемости [3], что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. Клинический материал касается 40 больных раком головки поджелудочной железы. В основную группу вошли 20 пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция с предоперационной химиолучевой терапией по разработанной нами методике. В контрольную группу вошло 20 больных раком поджелудочной железы, которым выполнена только аналогичная стандартная панкреатодуоденальная резекция. Средний возраст пациентов в основной группе составил $61,3 \pm 0,5$; в контрольной - $59,8 \pm 0,6$ года. Мужчин среди пациентов было 11 человек в основной группе и 8 в контроле, а женщин 9 в основной группе и 12 в контрольной.

Послеоперационное патоморфологическое исследование препаратов диагностировало протоковую аденокарциному различной степени дифференцировки. В основной группе высокодифференцированная опухоль имела место у 6/4 человек (30/20%) соответственно, умеренно дифференцированная – у 7/10 (35/50%), низкодифференцированная – у 5/4 (25/20%), нейроэндокринный рак – у 2/2 (10/10%).

По стадиям заболевания, согласно седьмому изданию классификации TNM, пациенты основной группы распределились следующим образом: II стадия заболевания pT3NoMo наблюдалась у 7 пациентов (45%), III стадия у 11 больных (55%), из них pT2N1Mo встретилась у 8 человек (40%), а pT3N1Mo у 3 человек (15%). В контрольной II стадия заболевания pT3NoMo наблюдалась у 7 пациентов (35%), III стадия у 13 больных (60%): pT2N1Mo - 9 человек (45%), pT3N1Mo – 4 человека (20%). Различий между группами не было.

Методика. Больным основной группы до операции была выполнена катетеризация пупочной вены под местной анестезией с последующим проведением курса дистанционной гамма-терапии на аппарате «РОКУС-М» в статическом режиме укрупненными фракциями РОД=3Гр на опухоль поджелудочной железы и зоны регионарного метастазирования. Терапия

проводилась ежедневно по 5 фракций в неделю, СОД =40 Гр. На фоне лучевой терапии 1 раз в неделю пациентам вводили в катетер пупочной вены цисплатин в дозе 30 мг/м² (суммарно 98±12 мг за курс). Кроме того, через установленный регионарный доступ 2 раза в неделю вводили 500 мг 5-фторурацила, всего 4 введения, суммарно 2000 мг. Оперативное пособие в объеме панкреатодуоденальной резекции производилось через 48-72 часа с момента последнего облучения.

Больным контрольной группы проводилась стандартная панкреатодуоденальная резекция с последующей неоадьювантной полихимиотерапией.

Для оценки эффективности проведенной терапии нами было выполнено исследование послеоперационных биоптатов опухоли на проточном цитометре BDFACSCantoII всем больным контрольной и основной группы и стандартное морфологическое исследование удаленных препаратов с целью выявления патоморфоза опухолевой ткани.

Результаты и их обсуждение. Прежде всего, следует отметить, что технических особенностей в проведении оперативного вмешательства у больных основной группы не было. Время операции составило 493±25 минуты в основной и 480±32 минуты в контрольной группе.

При морфологическом исследовании удаленных препаратов у больных основной группы опухоль была представлена трубчатыми структурами, состоящими из полиморфных клеток с гиперхромными ядрами, расположенными в один или два ряда, с наличием митотических фигур. В просветах желез было различное количество белкового секрета. Встречались участки опухоли, представленные мелкими сдавленными железами, с признаками апоптоза ядер. Опухолевые железы прорастали нервные стволы, сдавливали их, в них наблюдались дистрофические и атрофические изменения.

Со стороны стромы опухоли обращало внимание развитие плотной соединительной ткани, с большим содержанием плотных коллагеновых волокон, нередко с миксоматозом (рис. 1).

В отдельных участках стромы опухоли было видно наличие воспалительных клеточных инфильтратов, представленных лимфоцитами, гистиоцитами, что указывало на наличие хронического воспаления. Встречались очаги некроза как клеток опухоли, так и стромы, с окружающей слабовыраженной лейкоцитарной клеточной инфильтрацией.

Вокруг опухоли имелись признаки очагового хронического панкреатита, фиброз стромы, атрофические изменения островков Лангерганса, что мы расценивали как фоновые предопухолевые изменения ткани поджелудочной железы.

У больных контрольной группы ткань опухоли была представлена атипичными протоками, состоящими из крупных ветвящихся структур, выстилка которых содержала 2-4 ряда гиперхромных клеток. Раковый эпителий протоков желез содержал крупные ядра с мелкими

многочисленными ядрышками, небольшой ободок светлой цитоплазмы. Содержание секрета в просветах отдельных протоков желез было небольшим, в большинстве случаев секрет отсутствовал. Атипичные протоковые структуры располагались по большей части ткани поджелудочной железы, с распространением как в экзокринный, так и в эндокринный отделы железы. Признаков некроза, апоптоза ядер, самих клеток в клетках опухоли не было обнаружено.

При изучении кинетики клеточного цикла диплоидных опухолей было установлено, что основная масса клеток опухоли поджелудочной железы в исследуемых группах находилась в G0/1-фазе клеточного цикла. При этом отмечено снижение доли клеток в фазе G0/1 от основной группы к контрольной. Так, в основной группе доля клеток в G0/1-фазе была несколько выше в сравнении с контрольной группой и составила $93,5 \pm 3,4\%$, тогда как в контрольной группе доля клеток в G0/1-фазе составила $90,9 \pm 3,1\%$. Полученные данные представлены в табл. 1.

Важным показателем, характеризующим биологическое поведение опухоли, является скорость пролиферации клеток. Этим признаком является количество клеток в S-фазе. В нашем исследовании минимальная скорость пролиферации диплоидных опухолей отмечалась в основной группе после проведения предоперационного химиолучевого лечения. Так, доля клеток в фазе синтеза в основной группе была в 1,4 раза меньше, чем в контрольной группе, и составила $6,6 \pm 0,4\%$, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен $9,1 \pm 0,4\%$. Разница показателей достоверна по отношению к контрольной группе ($p \leq 0,05$).

Пролиферативная активность является ведущим фактором в механизме злокачественной трансформации клеток и в биологическом поведении уже возникшей опухоли. При сравнении пролиферативной активности опухолей, оцениваемой по индексу пролиферации (ИП) – сумме клеток, находящихся в синтетической, постсинтетической фазах цикла и в митозе, т.е. S+G2+M, оказалось, что диплоидные опухоли основной группы обладают меньшей пролиферативной активностью по сравнению с опухолями контрольной группы. Учитывая, что в нашем исследовании среди диплоидных опухолей доля клеток в фазе G2+M и в основной, и в контрольной группах была минимально одинаковой и составила $0,1 \pm 0,01\%$, индекс пролиферации определялся только долей клеток в фазе-S. Как мы отметили выше, в основной группе после проведения предоперационной химиолучевой терапии их доля была достоверно ниже, чем в контрольной группе, где такое лечение не проводилось.

Оценка выживаемости проводилась нами по методу Каплана-Майера. На рисунке 2 представлена выживаемость в основной и контрольной группах (рис. 2).

Из представленных данных видно, что основное различие между группами по выживаемости начинало формироваться с 400 дня (13,3 мес.) наблюдения и продолжалось до 600 дня (20 мес.).

Медиана выживаемости в основной группе составила 19,5 месяца, а в основной группе 14 месяцев.

Выводы: таким образом, можно сказать, что разработанная нами методика воздействует на первичную опухоль поджелудочной железы, снижает скорость пролиферации опухолевых клеток, увеличивает продолжительность жизни пациентов.

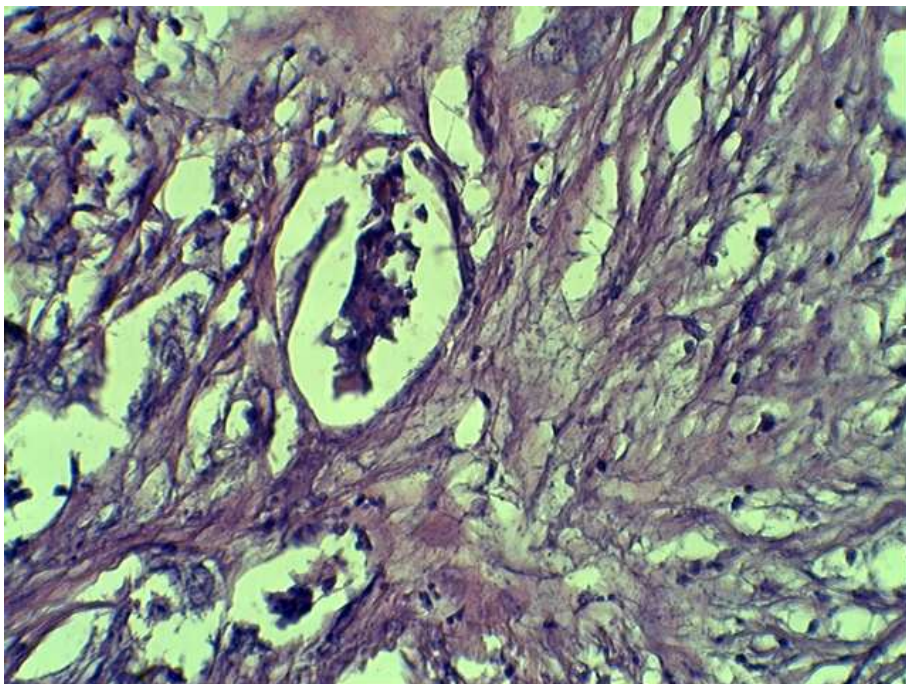


Рисунок 1. Апоптоз и десквамация клеток опухоли с фиброзом стромы.

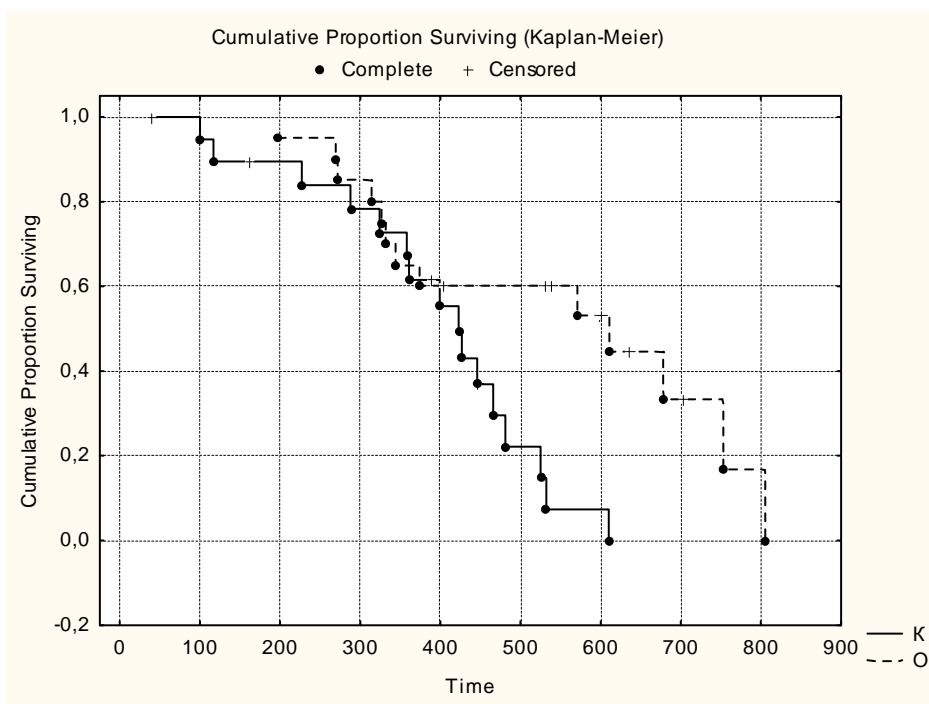


Рис. 2. Выживаемость больных по Каплану-Мейеру (CumulativeProportionSurviving) в основной (O) и контрольной (K) группах. Complete – летальный исход, Censored – цензурированный случай. SurvivalTime – время жизни (в днях). SurvivalFunction – функция выживания.

Таблица 1.

Распределение клеток по фазам клеточного цикла диплоидных опухолей поджелудочной железы в исследуемых группах (%)

Группы исследования	G0/G1-фаза клеточного цикла	G2+M-фаза клеточного цикла	S-фаза клеточного цикла
Основная группа	93,5±3,4	0,1±0,01	6,6±0,4*
Контрольная группа	90,9±3,1	0,1±0,01	9,1±0,4

Примечания: * - достоверно при $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольной группой.

Список литературы

1. Важенин А.В., Михайлова С.А. Современные проблемы лучевого и лекарственного лечения рака поджелудочной железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. - 2006. - № 4 (20). - С. 56.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - 2011. - Т. 21. - № 2 (прил. 1). - С. 54.
3. Кек Т. Карцинома поджелудочной железы: актуальное место мультимодальной терапии // Медицинский совет. - 2011. - № 7-8. - С. 110-115.
4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Абгарян М.Г., Забежинский Д.А., Подлужный Д.В. Рак головки поджелудочной железы: современное лечение и дальнейшие перспективы // Вестник хирургической гастроэнтерологии. – 2007. - № 3. - С. 5-15.
5. Стенина М.Б. Системная противоопухолевая терапия при раке органов билиопанкреатодуоденальной зоны // Практическая онкология. - 2004. – Т. 5. - № 2. - С. 154.
6. Харченко В.П., Солодкий В.А., Чхиквадзе В.Д., Хмелевский Е.В., Елтышев Н.А., Кунда М.А., Запиров Г.М., Тазин В.Н., Асмарян А.Г. Диагностика, комбинированное, комплексное и лучевое лечение рака головки поджелудочной железы // Вестник РНЦРР МЗ РФ. - 2012. - Т. 4. - № 12. - С. 13.

Рецензенты:

Николаева Надежда Владимировна, д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, врач отделения гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития России, г. Ростов-на-Дону.

Каймакчи Олег Юрьевич, д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.